



МОСКВА

20-23 мая 2014



Реклама

II ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС РЕВМАТОЛОГОВ

II ЕУРАЗИЯЛЫҚ РЕВМАТОЛОГТАР КОНГРЕСІ

II ЄВРАЗІЙСЬКИЙ КОНГРЕС РЕВМАТОЛОГІВ

II ЕЎРАЗІЙСКИ КАНГРЭС РЭЎМАТОЛАГАЎ

II CONGRES EUROASIATIC DE REUMATOLOGIE

REVMATOLOQLARIN II AVRAZIYA KONQRESI

РЕВМАТОЛОГДОРДУН II ЕВРАЗИЯЛЫК КОНГРЕССИ

II ЕВРООСИЁ РЕВМАТОЛОГЛАР КОНГРЕССИ

КОНГРЕСИ 2-ЮМИ АВРООСИЕИИ ТАРБОДШИНОСОН

Ռւմատոլոլոգների II Եվրասիական Քիտաժողով

II EURASIAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY

Глубокоуважаемые коллеги!

Ревматоидный артрит (РА) относится к группе иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний, которые являются наиболее тяжелыми хроническими болезнями человека. Их частота в популяции приближается к 10%. Актуальность проблемы РА для современной медицины определяется его высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокий риск преждевременной летальности связан не только с тяжестью самого аутоиммунного процесса, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, кардиоваскулярных, онкологических, интерстициальных заболеваний легких и др.

По современным представлениям, в основе патогенеза РА лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов (дисбаланс) (иммуно)регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды. Особое внимание привлечено к «провоспалительным» цитокинам – фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкину (ИЛ) -6, а также ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23 и др., участвующим в развитии хронического воспаления, приводящего к деструкции суставов и других органов и систем. Фундаментальное значение в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в т. ч. и РА, имеют дефекты В-клеточной толерантности, которые приводят к синтезу аутоантител, поддерживающих воспаление и деструкцию тканей организма человека, и способствуют нарушению Т-клеточного иммунного ответа. Все это делает перечисленные выше «провоспалительные» цитокины и В-клетки перспективными терапевтическими мишенями для лечения РА.

В то же время РА – не только одно из наиболее тяжелых хронических заболеваний человека, но и «модель» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других распространенных форм неинфекционных заболеваний. Именно для лечения этих заболеваний в начале XXI в. специально разработано более 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Это моноклональные антитела и рекомбинантные белки, ингибирующие активность важнейших «провоспалительных» цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-12/23, а также патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов. Многие из них успешно применяются в клинической практике во всем мире, в т. ч. и в России. Изучение клинических и иммунологических эффектов ГИБП позволяет получить принципиально новые данные о патогенезе ревматических и других иммуновоспалительных заболеваний человека.

Особое внимание в последние годы привлекает ИЛ-6 – мультифункциональный цитокин, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки трофобласта, опухолевые клетки и др. Важную роль ИЛ-6 в патогенезе РА связывают с влиянием данного цитокина на адаптивный иммунный ответ. ИЛ-6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор, антитела к циркулирующим белкам) и иммуноглобулины, оказывая прямое действие на плазмобласты и активируя продукцию ИЛ-21 в CD4+ Th-лимфоцитах. В настоящее время ингибирование ИЛ-6, в первую очередь с использованием гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6, рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении не только РА, но и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. К ним относятся системный вариант ювенильного идиопатического артрита, болезнь Стилла у взрослых, васкулиты с преимущественным поражением крупных артерий (гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, болезнь Такаясу) и др.

Большое внимание привлекает относительно недавно открытая субпопуляция Т – так называемые Th17 клетки, которые синтезируют широкий спектр цитокинов, в первую очередь ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22. По современным представлениям, Th17 клетки играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний человека, включая РА. В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ-17А в иммунопатогенезе РА, спондилоартрита и других воспалительных заболеваний суставов. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямым ингибированием эффектов ИЛ-17 с использованием моноклональных антител при иммуновоспалительных заболеваниях человека.

РА – основная тема номера настоящего выпуска «РМЖ. Ревматология». Мы надеемся, что опубликованные материалы по РА, а также по другим вопросам ревматологии помогут врачам в их практической работе, что позволит улучшить результаты терапии и в целом прогноз ревматических заболеваний.



**Директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН,
зав. кафедрой ревматологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»,
академик РАН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов**

Содержание:

Главный редактор номера – академик РАН, профессор Е.Л. Насонов

РЕВМАТОЛОГИЯ

Вступительное слово Е.Л. Насонов	481	Опыт применения неомыляемых соединений авокадо и бобов сои (Пиаскледин) в лечении остеоартроза различной локализации Н.В. Чичасова, Л.И. Алексеева, В.В. Бадочкин, Н.А. Шостак	524
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		Новая форма хондроитина сульфата в терапии остеоартроза В.В. Бадочкин	532
Современное ведение больных с ранним ревматоидным артритом Д.Е. Каратеев	483	Безопасность амтолметин гуацила по сравнению с целекоксибом для ЖКТ при лечении пациентов с ревматоидным артритом Z. Jajic, M. Malaise, K. Nekam, É. Koó, K. Dankó, M. Kovacs, C. Scarpignato	536
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА		ДИАГНОСТИКА	
Тяжелый вариант течения ревматоидного артрита Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Е.В. Иголкина, С.А. Владимиров	488	Панникулиты: современные аспекты диагностики Б.С. Белов, О.Н. Егорова, О.В. Пушкова, Н.М. Савушкина, С.Г. Раденска-Лоповок	546
АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА		Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите А.В. Смирнов, Д.Е. Каратеев	551
Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская	491	АНТИБИОТИКИ	
Ревматические паранеопластические синдромы М.С. Светлова	496	Рациональное применение антибиотиков в ревматологии: избранные аспекты Б.С. Белов, С.В. Шубин, Л.П. Ананьева	554
Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе Н.А. Хитров	499	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
ФАРМАКОТЕРАПИЯ		Клиническая манифестация нейроинфекции при болезни Лайма на фоне иммуносупрессивной терапии О.А. Антелава, М.А. Ушакова, Л.П. Ананьева, Н.Х. Цинцадзе, М.А. Готуа, Е.Л. Насонов	558
Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение) М.С. Светлова	504	Интересные факты	564
Применение нимесулида в комплексном лечении остеоартроза коленных суставов А.Э. Пихлак, А.В. Гаркави, И.И. Чурсинова, В.А. Логачев, Н.А. Мутьева, О.Н. Казбекова, А.М. Носовский	509	Клинические тесты и задачи	565
Место миорелаксантов в лечении болевого синдрома М.Л. Максимов	514	Международные конгрессы по ревматологии 2014 г.	568
Преимущества и потенциальные возможности применения препарата Терафлекс в лечении остеоартрита Л.Н. Елисеева, А.Ю. Бледнова, С.П. Оранский	518		

Современное ведение больных с ранним ревматоидным артритом

Д.м.н. Д.Е. Каратеев

ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Проблема оптимального ведения больных с ревматоидным артритом (РА) уже давно вышла на серьезный общетерапевтический уровень. Хорошо известно, что пациенты с РА не только имеют более высокий уровень коморбидности и смертности, испытывают хроническую боль, имеют большие эмоциональные и социальные проблемы, влияющие на их качество жизни, но и несут значительные финансовые потери в связи с высокой временной и стойкой нетрудоспособностью. Масштаб проблемы становится очевиден при взгляде на статистические данные. Так, согласно официальной статистике за 2011 г., в Российской Федерации зарегистрирован 279 991 больной РА, заболеваемость в год составила 28 842 случая [1]. А по данным эпидемиологического исследования [2] распространенность заболевания существенно выше и составляет 0,61% от всего взрослого населения.

Фармакотерапия РА существенно продвинулась за последние 10–15 лет. Ранняя и более агрессивная стратегия лечения с использованием традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволяет изменить клиническое течение РА и замедлить или остановить рентгенографическое прогрессирование. В настоящее время целью лечения РА является ремиссия [2] или (если это не представляется возможным, например, при поздней стадии болезни) минимальная активность заболевания, что позволяет, контролируя симптомы, остановить деструкцию, предотвратить инвалидность и улучшить качество жизни. При этом надо помнить, что хотя воспаление потенциально обратимо, повреждение суставов (сужение суставной щели вследствие дегенерации хряща, костные эрозии) является практически необратимым, поэтому существует потребность в агрессивном лечении с самого начала болезни, для чего диагноз должен быть установлен максимально рано.

Ранняя диагностика

Поскольку при РА, как и при многих других иммуно-воспалительных заболеваниях, не существует по-на-

стоящему патогномичных симптомов, включая результаты лабораторной и инструментальной диагностики, с 1956 г. применяются критериальные методы диагностики [4]. Последний вариант классификационных критериев РА – совместная разработка Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) – был опубликован в 2010 г. [5]. Эти критерии ориентированы в первую очередь на раннюю диагностику РА. Приоритетной задачей для авторов являлось выявление больных, нуждающихся в назначении БПВП.

По критериям ACR/EULAR 2010 диагностика проводится в 3 этапа:

1. Должно быть установлено наличие у больного хотя бы одного припухшего сустава по данным клинического осмотра.

2. Следует исключить другие заболевания, которые могут сопровождаться воспалительными изменениями суставов и для которых более свойственны, чем для РА, такие изменения. Требуется дифференциальная диагностика с различными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, псориатический артрит, подагра. В случае неясностей рекомендуется консультация ревматолога-эксперта.

3. Нужно набрать как минимум 6 баллов из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента (табл. 1).

Подробное описание практического применения критериев ACR/EULAR 2010 дано в нашей публикации [4]. Тестирование классификационных критериев ACR/EULAR для РА было проведено на нескольких когортах пациентов с ранним артритом. В целом новые критерии продемонстрировали высокую чувствительность, но обсуждается возможность гипердиагностики. В нашей группе больных с впервые возникшим артритом (n=413) были продемонстрированы высокая чувствительность и удовлетворительная специфичность этих критериев (89 и 63% соответственно). Показано, что наиболее хорошо критерии РА 2010 позволяют оценить состояние больных на очень ран-

Таблица 1. Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г. [5]

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

ней стадии болезни (до 3 мес.), серонегативных по ревматоидному фактору (РФ), а также с недифференцированным артритом [6, 7].

Оценка прогноза

После верификации диагноза РА необходимо выявить наличие факторов неблагоприятного прогноза, которые определяют в значительной степени агрессивность терапии. Наличие следующих факторов неблагоприятного прогноза следует оценивать при первичном обследовании и учитывать при принятии решения относительно лечения: наличие и титр РФ, наличие и уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и/или других антител к цитруллинированным пептидам (АЦП), функциональные нарушения, большое количество припухших и болезненных суставов, ранние рентгенологические эрозии в кистях и стопах, а также эрозии суставных поверхностей, выраженный отек костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) кистей, эрозии и выраженный энергетический доплеровский сигнал по данным УЗИ кистей, признаки внесуставных поражений, высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ). Все эти признаки ассоциированы с более агрессивным течением болезни и быстрым прогрессированием суставной деструкции [8–14]. Оценка факторов неблагоприятного прогноза является одним из компонентов клинических рекомендаций по лечению РА EULAR [15].

Принципы ведения больных и мониторинг

Основные принципы ведения пациентов с РА в развернутом виде, основные современные правила были представлены в 2010 г. в международной программе «Treat to target» (Т2Т) – «Лечение до достижения цели» [16]. Общие принципы Т2Т сформулированы следующим образом:

А. Лечение РА следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога.

В. Основная цель лечения больного РА – обеспечить максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, путем контроля над симптоматикой, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента.

С. Подавление воспаления – важнейший способ достижения этой цели.

Д. Лечение до достижения цели с помощью оценки активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует оптимизации исхода РА.

На основании общих принципов международным комитетом разработаны 10 рекомендаций Т2Т по лечению РА до достижения цели, основанных на научных доказательствах и мнении экспертов:

1. Первичная цель лечения РА – достижение состояния клинической ремиссии.

2. Клиническая ремиссия определяется как отсутствие признаков значимой воспалительной активности.

3. Хотя основной целью остается достижение ремиссии, на основании имеющихся научных данных допустимо считать приемлемой альтернативной целью лечения достижение низкой активности заболевания, особенно при стабильном состоянии и длительно протекающем заболевании.

4. До тех пор, пока не будет достигнута цель лечения, пересмотр лекарственной терапии необходимо осуществлять не реже 1 раза в 3 мес.

5. Необходимо регулярно оценивать и документировать данные об активности заболевания: у пациентов с умеренной/высокой степенью активности – ежемесячно, у пациентов со стойкой низкой активностью или в состоянии ремиссии – реже (1 раз в 3–6 мес.).

6. В каждодневной клинической практике для принятия решений о лечении необходимо использовать валидированные комплексные показатели активности заболевания, включающие оценку состояния суставов.

Таблица 2. Клиническая классификация РА 2007 г. [17]

Клиническая стадия	– очень ранняя (<6 мес.), – ранняя (6 мес. – 1 год), – развернутая (>1 года, типичные симптомы), – поздняя (>2 лет + выраженная деструкция, осложнения)
Иммунологическая характеристика	– РФ: серопозитивный, серонегативный, – АЦП-положительный, АЦП-отрицательный
Активность	0 – ремиссия (DAS28 <2,6), 1 – низкая (DAS28 2,6–3,2), 2 – средняя (DAS28 3,2–5,1), 3 – высокая (DAS28 >5,1)
Внесуставные проявления	Ревматоидные узелки, кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит), васкулит других органов, нейропатия (моноеврит, полинейропатия), плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной), синдром Шегрена, поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)
Эрозии	Неэрозивный, эрозивный (с учетом данных рентгенографии, МРТ, УЗИ)
Рентгенологическая стадия	I: околосуставной остеопороз, II: + сужение суставной щели, единичные эрозии, III: + множественные эрозии, подвывихи суставов, IV: + костные анкилозы
Осложнения	Системный амилоидоз, остеоартроз, остеопороз, остеонекроз, туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов), подвывих в атлanto-аксиальном суставе, нестабильность шейного отдела позвоночника, атеросклероз
Функциональный класс	I степень: сохранена профессиональная деятельность, II степень: ограничена профессиональная деятельность, III степень: ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность, IV степень: ограничено самообслуживание

7. Помимо использования комплексных показателей активности заболевания при принятии клинических решений необходимо учитывать структурные изменения и нарушения функции.

8. Желаемая цель лечения должна поддерживаться в течение всего периода заболевания.

9. На выбор (комплексного) показателя активности заболевания и целевых параметров могут повлиять сопутствующие заболевания, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с приемом лекарственных препаратов.

10. Пациент должен быть в достаточной степени информирован о цели лечения и запланированной стратегии для достижения этой цели под наблюдением ревматолога.

Таким образом, в соответствии с рекомендациями T2T, принимая больного с РА, врач должен:

- оценить тяжесть состояния больного и прогноз (активность, функция, деструкция, иммунологические показатели). Этому способствует правильная формулировка диагноза согласно отечественной клинической классификации РА 2007 г. [17, 18], которая позволяет в компактной форме достаточно подробно описать картину болезни у конкретного пациента и хорошо обосновать терапевтический подход (табл. 2);

- исходя из этого определить цели лечения;

- разъяснить пациенту принципы лечения и возможности разных медикаментозных средств, обсудить плюсы и минусы разных схем терапии, объяснить ключевые моменты:

- больные РА нуждаются в активном лечении, при этом необходимо избежать «перелечивания» так же, как и «недолечивания»;
- лечение РА – не однократное мероприятие, а процесс, в течение которого схемы терапии меняются;

- трезво оценить возможность назначения ГИБП исходя из показателей прогноза у конкретного больного. Современные препараты, включая ГИБП, являются важным компонентом стратегии лечения, но их назначение должно быть хорошо обосновано:

- резистентностью к БПВП в полных дозах;

- сохранением умеренной или высокой активности болезни;

- наличием факторов неблагоприятного прогноза;

- оценить на контрольном визите при отсутствии достижения низкой активности целесообразность интенсификации терапии, включая ГИБП.

В дальнейшем врач должен контролировать активность заболевания каждые 1–3 мес. до достижения низкой активности болезни или (предпочтительнее) ремиссии. Основным методом контроля в настоящее время является использование индекса активности DAS28 [18] (табл. 2). Все большее распространение получают упрощенные индексы – SDAI и CDAI [19], которые более четко определяют состояние клинической ремиссии [20]. Кроме того, для контроля прогрессирования суставной деструкции рекомендуется рентгенография кистей и стоп каждые 12 мес. (промежутки могут быть больше у длительно болеющих пациентов с 3–4 рентгенологической стадией). Для верификации структурных нарушений в суставах и их динамики в последнее время используют УЗИ и МРТ суставов, хотя практическое значение этих методов пока неокончательно определено.

Медикаментозная терапия РА

В настоящее время используются следующие группы медикаментозных препаратов для лечения РА:

1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

2. Глюкокортикоиды (ГК).

3. Синтетические БПВП.

4. ГИБП.

Согласно недавно опубликованному проекту группы специалистов EULAR [21], в связи с появлением новых классов противоревматических средств предложено внутри группы с-БПВП выделять «обычные» с-БПВП (метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ) и др.) и таргетные с-БПВП, которые пока представлены единственным зарегистрированным препаратом (тофацитиниб (ТОФА)). Внутри группы ГИБП предложено выделить оригинальные ГИБП и биоаналоги ГИБП («биосимиляры»).

НПВП

НПВП – первая группа препаратов, которые назначаются при артрите, поскольку позволяют контролировать суставную боль. НПВП ингибируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), который катализирует выработку простагландинов, вызывающих воспалительные реакции (отек, боль, расширение сосудов и др.). ЦОГ существует в нескольких изоформах, из которых ЦОГ-1 отвечает за некоторые защитные реакции, в первую очередь со стороны ЖКТ, а ЦОГ-2 активируется при воспалении. НПВП условно делятся на неселективные, которые ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, ацеклофенак, индометацин и др.), а также селективные, ингибирующие преимущественно ЦОГ-2, поэтому они имеют лучший профиль безопасности (целекоксиб, эторикоксиб). При выборе НПВП необходимо учитывать факторы риска развития НПВП-ассоциированной гастропатии: высокие дозы НПВП, пожилой возраст, инфекция *Helicobacter pylori*, «язвенный анамнез» и кровотечения из ЖКТ в анамнезе, применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), антикоагулянтов. С другой стороны, класс-специфическим является возможное негативное действие НПВП на сердечно-сосудистую систему, поэтому необходимо также учитывать факторы риска этого типа осложнений: наличие сердечной недостаточности, артериальной гипертензии [22]. Врач должен оценить выраженность риска и сочетание различных факторов риска у конкретного пациента [23]. Использование ингибиторов протонной помпы с НПВП может усилить защиту верхних отделов ЖКТ. При риске кардиоваскулярных осложнений возможно сочетание с низкими дозами АСК и другими антиагрегантами или антикоагулянтами, но соотношение между вредом и пользой должно оцениваться индивидуально. Мониторинг АД может иметь значение при подборе схемы терапии НПВП.

ГК

ГК могут быть назначены как часть начальной стратегии лечения пациентов с РА для контроля над активностью болезни. Основные методики применения ГК при РА – внутрь низкие дозы (преднизолон 5–10 мг/сут или метилпреднизолон 4–8 мг/сут) и внутрисуставное введение пролонгированных препаратов (бетаметазон, метилпреднизолон и триамцинолон). Более высокие дозы ГК внутрь или пульс-терапия ГК применяются весьма редко – при тяжелых системных проявлениях болезни. Имеются данные, доказывающие, что сочетание низкой дозы ГК внутрь с БПВП повышает клиническую эффективность лечения и способствует торможению суставной деструкции [24]. В связи с достаточно высокой вероятностью осложнений терапии (инфекции, остеопороз, задержка жидкости, снижение толерантности к глюкозе и др.) рекомендуются применение минимально возможных дозировок ГК, сокращение продолжительности их приема до момента развития эффекта от БПВП (так называемая «бридж-терапия»), тщательный контроль над состоя-

нием пациента, профилактическое назначение анти-остеопоретических препаратов.

Синтетические БПВП

Применение с-БПВП до сих пор является основой и обязательным компонентом лечения РА. Традиционные БПВП имеют различную химическую структуру и механизмы действия. Они условно могут быть подразделены на препараты с преимущественно (применяемые для лечения РА) иммуномодулирующим действием – МТ, ЛЕФ, сульфасалазин (ССЗ), гидроксихлорохин (ГХ), циклоспорин А, азатиоприн и преимущественно цитотоксические препараты (циклофосфамид, хлорамбуцил и др.), которые либо практически вышли из употребления, либо назначаются очень редко в особых случаях (тяжелый ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.). Ранее широко известные препараты золота и пеницилламин сейчас практически не применяются из-за неблагоприятного профиля безопасности.

МТ является предпочтительным по сравнению с другими с-БПВП по соотношению эффективности и безопасности и должен быть первым препаратом, который используется у пациентов с РА при отсутствии противопоказаний. Ни один другой с-БПВП или ингибитор фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в монотерапии не превосходит МТ по клинической эффективности. Для всех ГИБП показано, что их комбинация с МТ превосходит по эффективности монотерапию [25]. МТ также является обязательным компонентом [24, 26] рекомендованных комбинаций с-БПВП (МТ + ССЗ, МТ + ГХ, МТ + ССЗ + ГХ, МТ + циклоспорин А). Прием МТ следует начинать перорально или парентерально (дозы могут варьироваться, обычно рекомендуется начальная доза 10–15 мг/нед.) и титровать до максимальной дозы 25–30 мг/нед. Оптимальный график эскалации дозы зависит от клинической картины и переносимости МТ у конкретного пациента. Профиль безопасности МТ в низких дозах, используемых для лечения РА при еженедельном назначении, изучается уже более 25 лет с очень незначительным количеством клинически значимых побочных эффектов [27]. У пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью МТ *per os* должно обсуждаться парентеральное назначение препарата. В этом случае наилучшие результаты могут быть получены при использовании формы МТ для подкожного введения [28], которая обеспечивает наилучший фармакокинетический профиль.

ГИБП

К настоящему времени 8 ГИБП были одобрены для лечения РА в Российской Федерации. Они относятся к разным классам в зависимости от механизма действия, химической структуры и содержания инородного (мышинного) белка (табл. 3). Структурные особенности наиболее

важны для группы ингибиторов ФНО-α, среди которых чаще всего наблюдается феномен иммуногенности (выработки антител к препарату), приводящий к потере эффекта. Иммуногенность наиболее выражена у ингибиторов ФНО-α, относящихся к моноклональным антителам (МАТ) и содержащих мышинный белок.

Терапия ингибиторами ФНО-α рекомендуется для лечения пациентов с неадекватным ответом на традиционные БПВП. Неадекватный ответ определяется как сохранение умеренной или высокой активности заболевания, несмотря на использование МТ и/или других с-БПВП в монотерапии или комбинированной терапии в течение 3–6 мес. при условии применения в рекомендованных дозах. Показано, что в качестве препаратов 1-го ряда биологической терапии можно успешно применять и ГИБП с иными механизмами действия [15].

Переход на ГИБП после неуспеха лечения МТ был поставлен под сомнение в нескольких недавних исследованиях с использованием «тройной терапии» с-БПВП (МТ + ССЗ + ГХ). O’Dell et al. в исследовании TEAR [29] показали, что у больных, недостаточно ответивших на лечение МТ, «тройная терапия» не уступала по клиническому ответу комбинации МТ и этанерцепта. Те же авторы в исследовании RACAT [30] продемонстрировали возможность успешного перехода не только с «тройной терапии» на комбинацию МТ + ингибитор ФНО-α, но и наоборот, причем результаты были вполне сопоставимы.

Таргетные БПВП

К этой новой группе лекарственных средств для лечения иммуновоспалительных заболеваний (называемой еще «малые молекулы») относится пока единственный зарегистрированный в России (а также в США, Японии, Швейцарии и ряде других стран) препарат тофацитиниб (ТОФА). Он представляет собой низкомолекулярный ингибитор внутриклеточного фермента Янус-киназы, который входит во внутриклеточную сигнальную систему Jak-STAT, состоящую из Jak-киназы и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription). Биологическая роль этой системы состоит во внутриклеточной передаче сигнала от медиаторов иммунной системы (например, цитокинов). В связи с этим ряд фармакодинамических эффектов ТОФА объясняется блокадой биологического действия интерлейкина-6 (ИЛ-6), и терапевтические характеристики препарата в определенной степени пересекаются с характеристиками тоцилизумаба [31]. Исследования ТОФА в 3-й фазе клинических испытаний при РА были проведены на большом клиническом материале в рамках 6-ти контролируемых исследований серии ORAL, изучавших основные клинические ситуации, в которых

Таблица 3. Механизмы действия и химическая структура ГИБП, зарегистрированных в России для лечения РА

Механизм	Мишень	МАТ	Гибридный белок (fusion protein)
Блокада биологических эффектов провоспалительных цитокинов	ФНО-α	Инфликсимаб*, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэггол (фрагмент МАТ)*	Этанерцепт
	Рецепторы (sIL-6R, mIL-6R) к ИЛ-6	Тоцилизумаб*	–
Подавление (депрессия) числа и активности В-лимфоцитов	CD20 на В-клетке	Ритуксимаб*	–
Блокада дополнительной активации (ко-стимуляции) Т-лимфоцитов	CD80/CD86	–	Абатацепт

* – содержат мышинный белок

может потребоваться применение нового противовоспалительного/иммуномодулирующего препарата. Суммарно в этих исследованиях приняли участие 4267 пациентов. Все исследования ТОФА достигли своих первичных конечных точек, продемонстрировали хороший клинический эффект препарата в сочетании с удовлетворительной безопасностью [32]. Препарат перспективен, особенно учитывая возможность приема внутрь. В то же время имеется настороженность в отношении некоторых аспектов его безопасности, а опыт практического применения этого нового препарата недостаточен, чтобы делать конкретные выводы о его реальном месте в современной терапии РА.

Клинические рекомендации EULAR по лечению РА

В современных условиях, когда имеется значительное количество терапевтических возможностей для лечения РА, особое значение приобретают клинические рекомендации. Наиболее авторитетными являются рекомендации EULAR, которые несут международный характер и отличаются высокой научной обоснованностью. Последний вариант этих рекомендаций по медикаментозному лечению РА был принят в 2013 г. [15] и сразу стал активно обсуждаться в нашей стране [25, 33]. Краткое содержание рекомендаций EULAR 2013 представлено в таблице 4.

Рекомендации начинаются с основных принципов, постулирующих, что:

А. Терапия больных РА должна быть направлена на наилучшие результаты лечения как совместное решение пациента и ревматолога.

В. Ревматологи являются специалистами, которые должны первично вести больных РА.

С. Лечение РА предполагает высокие индивидуальные, социальные и медицинские расходы, которые должны учитываться лечащим ревматологом при ведении больного.

Эти принципы, несомненно, носят очень общий характер, но необходимо отметить высокую значимость работы специалиста-ревматолога и его контактов с пациентом.

Конкретные рекомендации подчеркивают важность МТ как «якорного» препарата при лечении РА в качестве монотерапии и компонента комбинированных схем лечения. Следует обратить внимание на то, что терапия ГИБП рассматривается только в комбинации с МТ. Монотерапия ГИБП не обсуждается, поскольку хорошо доказано, что лечение ГИБП в подавляющем большинстве случаев оправданно именно в рамках комбинации с с-БПВП. С другой стороны, новая версия рекомендаций «демократичнее» подходит к выбору первого ГИБП, допуская помимо ингибиторов ФНО-α применение также препаратов с иными механизмами действия. В целом новые рекомендации EULAR (2013 г.) являются важным вкладом в научную ревматологию и в практическое здравоохранение. Их внедрение, несомненно, будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи больным РА. Кроме того, эти рекомендации могут стать хорошей базой для разработки новой редакции российских национальных рекомендаций по ведению больных РА.

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

Таблица 4. Рекомендации EULAR 2013 по лечению РА с-БПВП и ГИБП [15]

1	Терапия БПВП должна начинаться сразу после постановки диагноза РА
2	Лечение должно иметь целью достижение ремиссии или низкой активности РА у каждого пациента
3	У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1–3 мес.). Если через 3 мес. не наблюдается улучшения или цель лечения (ремиссия/низкая активность) через 6 мес. не достигнута, терапию следует модифицировать
4	МТ должен быть частью первой терапевтической стратегии у больных с активным РА
5	При наличии противопоказаний или ранней непереносимости МТ ЛЕФ или ССЗ могут обсуждаться как часть первой терапевтической стратегии
6	У пациентов, не получавших БПВП (DMARD – naïve), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП
7	В качестве компонента стратегии лечения следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП) на срок до 6 мес., однако доза ГК должна снижаться настолько быстро, насколько это разумно с клинической точки зрения
8	Если при применении стратегии первой линии БПВП цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза – рассмотреть возможность назначения ГИБП
9	У пациентов с недостаточным ответом на стратегию, основанную на применении МТ и/или других БПВП (с или без ГК), следует рассмотреть назначение ГИБП (ингибиторы ФНО-α*, абатацепт, тоцилизумаб и, при особых показаниях**, ритуксимаб) вместе с МТ
10	При неуспехе терапии первым ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае неуспеха терапии первым ингибитором ФНО-α* можно назначить другой ингибитор ФНО-α или ГИБП с другим механизмом действия
11	При неуспехе терапии ГИБП можно рассмотреть возможность назначения тофацитиниба
12	У пациентов, находящихся в состоянии стойкой ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть постепенное снижение дозировок*** ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП
13	В случае достижения длительной стойкой ремиссии может быть обсуждено осторожное снижение дозы стандартных БПВП на основе совместного решения пациента и врача
14	При подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии
* – адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, биоаналоги («биосимиляры»);	
** – особые показания – лимфома, демиелинизирующие заболевания, высокий риск активации туберкулезной инфекции и др.;	
*** – снижение дозировок рассматривается как уменьшение разовой дозы или увеличение промежутков между введениями	

Тяжелый вариант течения ревматоидного артрита

Профессор Н.В. Чичасова¹, к.м.н. Г.Р. Имамединова¹,
к.м.н. Е.В. Иголкина¹, к.м.н. С.А. Владимиров^{1,2}

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

² ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) считается одним из самых тяжелых хронических заболеваний человека. Заболевание характеризуется выраженным воспалением с пролиферацией синовиальной оболочки суставов, поражением внутренних органов и систем, многолетним персистированием активности воспаления и постепенным разрушением структур суставов и периартикулярных тканей. До последнего времени в течение первых 5 лет болезни более 40% больных РА становились инвалидами [1]. Кроме того, многими авторами сообщается, что РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет [2, 3].

Течение РА весьма вариабельно. Это связано со многими причинами. Больной может оказаться резистентным к лечению либо не переносить его. Задержка с назначением терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) также ухудшает прогноз при РА. Кроме того, известно, что воспаление в синовиальной оболочке может начать развиваться задолго до появления первых клинических симптомов заболевания. Известно, что в крови больных РА за несколько лет до дебюта артрита (вплоть до 10 лет) выявляются серологические тесты, такие как ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [4] (рис. 1).

Морфологическое исследование синовиальной оболочки, полученной у больных в первые месяцы дебюта артрита, показало, что не у всех выявляются признаки острого ревматоидного воспаления, – у части больных уже в первом биоптате наблюдаются отчетливые признаки хронического синовита [5]. Именно у этих больных отмечался далее более торпидный вариант РА с плохим ответом на терапию БПВП. Тяжесть состояния больного РА на каждом этапе зависит от уровня воспалительной активности, что определяет выраженность болей в суставах, скованность, функциональные нару-

шения. При адекватно проводимой терапии и подавлении активности до развития необратимых анатомических изменений в суставах (деструкция, деформации) функция суставов восстанавливается (рис. 2). А тяжелый вариант течения болезни встречается при неадекватно проводимой или неэффективной терапии, определяется степенью стойкой утраты функциональной способности больного не только к профессиональному труду, но и к самообслуживанию. Поэтому как можно более раннее начало противовоспалительной терапии имеет при РА принципиальное значение.

В последнее десятилетие в практику здравоохранения внедрены диагностические критерии ранних стадий РА [6] для своевременного направления больного к ревматологу и раннего начала терапии. А появление новых классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. позволило как можно раньше начинать лечение БПВП [7]. Идеальным должно считаться начало терапии БПВП сразу после появления первых симптомов воспаления в синовиальной оболочке: утренней скованности, боли в суставах и припухлости, что и отражено в данных критериях: наличие полиартрита с вовлечением мелких суставов имеет наибольший вес. На практике больной с дебютом РА проходит подчас длинный путь консультаций, диагностических мероприятий до встречи с ревматологом.

Кроме того, начало болезни может быть клинически слабо выражено, и симптомы болезни медленно нарастают, что затрудняет установление диагноза РА. По данным зарубежных авторов [8] и по нашим данным [9], при остром дебюте РА отдаленный исход болезни лучше, чем при постепенном начале заболевания. Вероятно, острое начало болезни заставляет пациента быстрее обращаться за врачебной помощью, а врач в этом случае быстрее определяется с диагнозом и начинает терапию. Наши

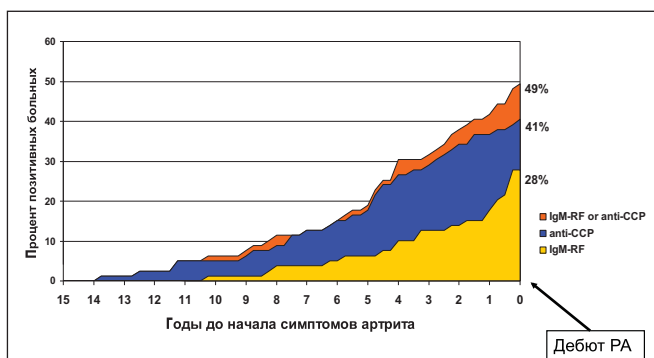


Рис. 1. Общий процент больных с хотя бы одним позитивным тестом аутоантител до начала артрита [4]



данные свидетельствуют о лучшем исходе РА, оцененном через 15 лет болезни по степени сохранности функции опорно-двигательного аппарата, выраженности деструкции в суставах, частоте многолетних ремиссий и выживаемости больных, при назначении БПВП в первые 6 мес. от дебюта симптомов артрита [10].

Задержка с назначением БПВП приводит к более плохому ответу на эти препараты, что было показано в контролируемых исследованиях [11]. Препаратом первой линии считается метотрексат, другие БПВП (лефлуноמיד, сульфасалазин) в начале лечения используют при невозможности назначить метотрексат. Терапия БПВП у многих больных приводит к подавлению активности и прогрессирования РА, особенно при назначении их в первые месяцы болезни. Но и начало терапии в очень ранний период болезни (1–2 мес. болезни) не во всех случаях позволяет добиться выраженного эффекта (клинической ремиссии или поддержания низкой активности РА). Во-первых, больной может не ответить на БПВП; во-вторых, у многих больных эффективность БПВП уменьшается через 1–2 года терапии, у части больных происходит последовательная смена базисных препаратов из-за симптомов непереносимости.

При неэффективности и/или непереносимости последовательно назначаемых БПВП и развивается тяжелая форма РА. **Наиболее значимыми параметрами для определения тяжести РА являются** выраженность деструктивных изменений в суставах и степень стойкой утраты функциональной способности суставов вплоть до утраты больным способности к самообслуживанию.

Большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) было посвящено выявлению наиболее эффективных терапевтических стратегий в лечении больных РА: сравнивались результаты лечения при последовательной монотерапии БПВП, при их комбинации как в дебюте болезни (стратегия «step-down»), так и после присоединения 2-го, 3-го препаратов при неэффективности первого средства (стратегия «step-up»). В последних рекомендациях EULAR 2013 [12] использование комбинации БПВП предлагается и в дебюте лечения, что основывается на результатах нескольких рандомизированных открытых исследований [13–15].

Оценка в сравнительном аспекте эффективности монотерапии метотрексатом, сульфасалазином, анти-маларийными препаратами, циклоспорином А, лефлуноמידом и их комбинаций [16–23] не показала однозначного преимущества комбинированной терапии БПВП перед их применением в виде монотерапии. В ряде исследований было показано, что через 6, 12 и 24 мес. клинический эффект был более выражен при использовании комбинации БПВП (либо при «step-up», либо при «step-down» стратегии) [19, 21, 24–28]; по данным других авторов [29, 30] не отмечено достоверных отличий во влиянии на показатели активности монотерапии или комбинации БПВП. При продлении срока исследований (до 5 лет) преимущества во влиянии на активность РА комбинации БПВП перед монотерапией не отмечено [16, 28, 29]. Оценка рентгенологических изменений в суставах через 1–2 года не показала преимуществ комбинированного лечения в исследовании MASCOT [21], а комбинация циклоспорина А и метотрексата в 2-х исследованиях через 6 [31] и 12 [32] мес. в большей степени подавляла прогрессирование деструкции, чем монотерапия метотрексатом. В исследовании FIN-RACo изменение счета Ларсена было достоверно меньше при использовании комбинации БПВП через 2 года [19], но через 5 лет достоверных различий между комбинированной терапией и монотерапией уже

не отмечалось [20]. Следует отметить, что комбинация БПВП была более эффективна по сравнению с монотерапией различными БПВП только в том случае, если в комбинации использовался метотрексат.

Кроме того, интересные данные были получены при оценке эффективности двойных комбинаций БПВП с тройной комбинацией: сравнивали эффективность метотрексата + сульфасалазин, метотрексата + гидроксихлорохин и комбинации всех 3-х препаратов [13]. По критериям эффективности ACR было получено превосходство тройной комбинации над двойными, но только в группе больных, которые ранее не получали метотрексат. В группе больных, ранее лечившихся метотрексатом, эффект тройной комбинации не превышал эффект совместного применения метотрексата и гидроксихлорохина.

Весьма интересны данные, полученные в результате исследования **TICORA** [17, 33], которое сравнило результаты 18-месячного лечения 2-х групп больных РА: в 1-й группе лечение проводилось со строгим ежемесячным контролем изменения активности РА по DAS («tight» контроль), и в соответствии с динамикой DAS корректировалась терапия («интенсивная» группа). Во 2-й группе лечение проводилось рутинным способом без такого жесткого контроля. К концу исследования ремиссия была достигнута у 65% больных 1-й группы и только у 16% больных 2-й группы. Увеличение числа эрозий было меньше в 1-й группе. Контролируемое лечение («интенсивная» группа) сопровождалось более частой коррекцией терапевтической тактики (использование комбинации БПВП, эскалация их дозы, использование внутрисуставных введений ГК). Авторы при анализе этих результатов пришли к выводу, что контроль за лечением обеспечивает наилучшие результаты вне зависимости от выбора БПВП.

Такой же вывод сделан J.M. Albers et al. [34] при оценке результатов 4-х различных режимов использования БПВП: жесткий контроль за успешностью лечения обеспечивает сходные результаты терапии различными БПВП. При оценке лечения метотрексатом пациентов с ранним РА (длительность болезни <1 года) в исследовании **CAMERA** [22, 23] также сделан вывод, что строгий ежемесячный контроль динамики активности болезни («tight» контроль) и своевременная коррекция терапии позволяют добиться достоверно лучшего результата за период 2-летнего наблюдения. Так, в группе интенсивного контроля (n=76) частота ремиссий составила 50%, а при рутинном способе лечения (n=55) – 37% (p=0,03) [23]. Эти данные совпадают с нашим мнением, основанном на результатах более длительного открытого исследования эффективности базисной терапии у 240 больных: улучшение исхода РА (функциональное состояние суставов, рентгенологическая картина) зависит не только от сроков начала лечения, но и от степени обеспечения постоянного контроля за ходом лечения [10]. Также эти данные создали предпосылки для разработки современной стратегии лечения РА «Лечение до достижения цели» («Treat to target»), когда основной целью лечения становится достижение ремиссии, а альтернативной целью – достижение низкой активности РА [35].

Но даже при грамотном подходе к терапии больных РА в соответствии с внедренной в нашей стране стратегией лечения «Лечение до достижения цели» классическими БПВП (раннее начало терапии и постоянный контроль за степенью подавления активности и прогрессирования болезни) все же развивается тяжелая форма РА. По нашим данным и данным литературы, у 15–25% больных последовательно назначаемые БПВП не приводят к выраженному эффекту (хороший эффект по критериям EULAR или более чем 50% улучшение по критериям

риям ACR) либо приводят к возникновению побочных реакций и необходимости отмены БПВП. Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило в значительной степени оптимизировать лечение больных РА.

В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы 5 блокаторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α): инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб, этанерцепт, препарат ритуксимаб, связывающий CD20, ингибитор растворимых мембранных рецепторов к интерлейкину-6 – тоцилизумаб и абатацепт. Все эти препараты продемонстрировали высокую эффективность у больных с недостаточным эффектом БПВП, включая метотрексат. Лечение ритуксимабом, как правило, проводится при неэффективности ингибиторов ФНО- α , хотя препарат может использоваться как первый ГИБП при особых показаниях (например, проживание в эндемичном по туберкулезу районе), что также отмечено в последних рекомендациях EULAR (2013) [12]. Остальные ГИБП могут быть первыми представителями этой группы, назначаемыми при отсутствии эффекта от БПВП.

С учетом высокой стоимости лечения ГИБП важным представляется вопрос отбора больных для терапии ГИБП. Как было показано в исследовании **BEST** [13], при неэффективности 2-х последовательно назначенных классических БПВП дальнейшее использование других БПВП не приводит к развитию эффекта. Поэтому во многих странах Европы и в России одним из критериев отбора больных для назначения ГИБП является неэффективность 2-х БПВП, одним из которых должен быть метотрексат. Как показывает анализ РКИ, начало терапии сразу с комбинации ГИБП и метотрексата не имеет преимуществ перед последовательным усилением терапии при недостаточном эффекте метотрексата [36]. Однако при наличии факторов неблагоприятного прогноза (высокая активность с вовлечением большого количества суставов, высокая концентрация РФ и АЦЦП, прогрессирующие деструкции суставов) вопрос о применении ГИБП обсуждается после неэффективности первого БПВП.

Классические БПВП способны в дебюте РА оказать выраженное действие и подавить рентгенологическое прогрессирование деструкции у значительного количества пациентов. В нашей практике больным с установленным диагнозом РА сразу назначается метотрексат, при наличии противопоказаний индивидуально обсуждается выбор БПВП. Далее пациент наблюдается ежемесячно до выраженного эффекта с коррекцией терапии, проводимой индивидуализированно. В течение первых 3-х мес. лечения должно быть установлено, имеется ли эффект, какова его выраженность. Такой контроль за степенью подавления активности позволяет своевременно корректировать терапию, если это требуется. При 50% (и более) улучшении далее в течение первого года терапии оценивается, есть ли подавление прогрессирования эрозивного артрита. Недостаточный противовоспалительный эффект или появление новых эрозий в суставах кистей и стоп, развитие деструкции крупных суставов, сохранение внесуставных проявлений должны приводить к изменению терапии: увеличению дозы метотрексата или переходу на его подкожные инъекции, смене БПВП, комбинации БПВП или их комбинации с ГИБП. Увлечение симптоматической терапией, стремление подавить активность заболевания с помощью частых внутрисуставных или в/в введений глюкокортикоидов при отсутствии достаточного и стабильного эффекта БПВП не предупреждают развития тяжелой формы РА. Эти мероприятия могут быть только дополнением к лечению БПВП, но не подменять его.

Таким образом, для предупреждения утраты функции у больных РА, т. е. для предупреждения развития тяжелой формы болезни врач должен обеспечить следующее:

- 1) раннее назначение БПВП всем больным РА;
- 2) провести обучение больного с объяснением целей терапии, необходимости длительного (многочесного и многолетнего) лечения, мониторинга переносимости препаратов;
- 3) постоянный контроль за степенью подавления активности и прогрессирования болезни с объективной оценкой количественной выраженности суставного синдрома и деструктивных изменений в суставах, за переносимостью терапии;
- 4) при неэффективности 2-х последовательно назначенных БПВП поставить вопрос о необходимости назначения ГИБП.

Для объективного контроля за активностью РА на каждом этапе лечения врач должен регистрировать число болезненных и припухших суставов, выраженность боли по оценке больным, общее состояние по оценке больным и врачом с использованием визуальной аналоговой шкалы, а также лабораторные параметры (СОЭ и С-реактивный белок). Контроль за успешностью терапии с использованием составного индекса DAS28 позволяет объективизировать контроль изменения активности РА.

Таким образом, внедрение новых классификационных критериев РА, наличие активных БПВП и арсенала ГИБП, безусловно, создает предпосылки для значимого улучшения исходов РА, сохранения качества жизни больных.

Литература

1. Руководство по внутренним болезням. Гл. 9 / П.М. Балабанова. М., 1997. С. 257–294.
2. Goodson N., Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with increased mortality // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. Vol. 61. P. 955–956.
3. Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study // *Clin. Rheum.* 2002. Vol. 20. P. 123–127.
4. Nielsen M.M., van Schaedenburg D., Reesnik HW. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurement in blood donors // *Arthr. Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 380–386.
5. Шехтер А.Б., Крель А.А., Чичасова Н.В. Клинико-морфологические сопоставления при различных вариантах ревматоидного артрита (по данным пункционных биопсий синовиальной оболочки) // *Терапевтический архив.* 1985. № 8. С. 90–100.
6. Emery P., Breedveld F., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. Vol. 61. P. 290–297.
7. Aletaha D., Neogi T., Suijman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1580–1588.
8. Zatarain E., Strand V. Monitoring disease stability of rheumatoid arthritis in clinical practice: contributions from clinical trials // *Nature Clinical Practice Rheumatology.* 2006. Vol. 2. N 11. P. 611–618.
9. Чичасова Н.В. Лечение различных вариантов течения ревматоидного артрита // *Московский медицинский журнал.* 1997. № 1. С. 21–26.
10. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Насонов Е.Л. и др. Исходы ревматоидного артрита при разных сроках начала терапии // *Научно-практическая ревматология.* 2010. № 3.
11. Han C., Smolen J.S., Kavanaugh A. et al. Impact of disease duration and physical function on employment in RA and PsA patients // *Arthr. Rheum.* 2006. Vol. 54. Suppl. P. 54.
12. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
13. O'Dell J.R., Leff R., Paulsen G. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulphasalazine, or a combination of the three medications // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 1164–1170.

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

Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом

ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Профессор **Н.В. Торопцова**, к.м.н. **О.А. Никитинская**

В течение последнего десятилетия все больше внимания уделяется проблеме приверженности больных лечению при различных хронических заболеваниях, требующих длительной многолетней терапии. Это связано с тем, что очень часто неэффективность лечения обусловлена не неправильным выбором медикаментозного средства врачом, а тем, насколько точно пациент следует рекомендациям врача в отношении режима приема и дозы лекарства. Низкая приверженность лечению является важной проблемой здравоохранения в целом, т. к. некомплаентность приводит как к клиническим, так и экономическим последствиям, препятствуя успеху терапии, увеличивая продолжительность заболеваний, увеличивая риск госпитализаций, осложнений и смертности [1–4]. Так, L. Osterberg et al. показали, что увеличение количества госпитализаций на 33–65% является следствием недостаточной приверженности лечению больных при поликлинической терапии [4]. В США 11,7% всех расходов на здравоохранение приходится на оплату госпитализаций, обусловленных низкой приверженностью больных с хроническими заболеваниями предписанной терапии, что обходится стране приблизительно в 100 млрд долларов в год.

В отчете ВОЗ сказано, что при хронических заболеваниях недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или его прерывание является «мировой проблемой огромной значимости». В нем также было указано, что пациенты тщательно выполняют врачебные рекомендации в течение длительного времени не более чем в 50% случаев даже при таких заболеваниях, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и эпилепсия [5].

Одно из основных воспалительных хронических заболеваний, с которым ревматолог встречается в своей повседневной деятельности, – ревматоидный артрит (РА). Это хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным эрозивным артритом с пролиферацией синовиальной оболочки суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов. Уже в течение первых 5 лет болезни более 40% больных РА становятся инвалидами в связи с тяжелой деструкцией суставов. Несмотря на значительный прогресс в лечении РА продолжительность жизни у данной категории больных остается ниже по сравнению с общей популяцией. В клинических исследованиях (КИ) было показано, что назначенная на ранней стадии РА базисная терапия сохраняет или даже улучшает качество жизни пациентов, страдающих РА, увеличивает ее продолжительность, снижает общую стоимость медицинского обслуживания [6]. Однако эти результаты лечения достижимы в повседневной клинической практике только при условии полного соблюдения пациентом режима и длительности предписанной врачом терапии. В то же время имеются данные зарубежных авторов о том, что в реальной жизни от 35 до

55% больных РА имеют проблемы с приверженностью лечению [7–9].

В исследованиях, представленных российскими авторами, также отмечалась низкая приверженность лечению больных РА [10, 11]. По данным Л.Ф. Рябицевой, только 22,5% больных РА принимали патогенетическую терапию более 80% времени, при этом 5% вообще никогда не начинали рекомендованного лечения. Исходы заболевания не отличались у лечившихся нерегулярно лиц и пациентов, не начинавших лечения. Самыми частыми причинами отмены препаратов являлись связанные с их приемом побочные эффекты и самостоятельное решение пациента прекратить прием препаратов [11].

У больных РА течение основного заболевания характеризуется высоким риском развития коморбидных патологий, таких как сердечно-сосудистые заболевания, амилоидоз, остеопороз (ОП). В настоящее время показано, что **при РА развивается не только локальный околосуставной, но и генерализованный ОП, приводящий к возникновению переломов позвонков и периферических костей**. Сегодня это заболевание относится к социальным болезням ввиду высокой распространенности, тяжести исходов – переломов, значительной смертности (например, до 35,1% в первый год после перелома бедренной кости), снижения качества жизни, необходимости в постороннем уходе, большими затратами на профилактику, реабилитацию и лечение.

По данным различных авторов, у больных РА ОП встречается в 2–3 раза чаще, чем в популяции [12–14]. Боязнь переломов, испытываемая больными с поражением костно-мышечной системы, ведет к дальнейшему ограничению физической активности и прогрессированию ОП. Часто лечение больных РА сопровождается применением препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани, в частности глюкокортикоидов (ГК) и цитостатической терапии. В своей работе М.Б. Насонова [15] показала, что пациенты с РА, более 12 мес. получавшие терапию ГК $\geq 7,5$ мг/сут, имели снижение минеральной плотности кости (МПК) вне зависимости от активности РА и функциональной недостаточности у пациента. Риск развития ОП у больных РА, получавших ГК, почти в 3 раза выше в позвоночнике и проксимальном отделе бедра [13], при этом суммарная доза ГК является независимым фактором риска развития ОП [14].

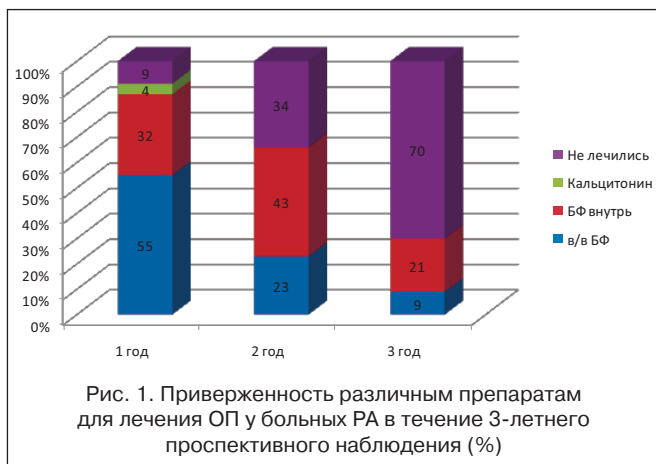
По данным нашего института, частота переломов периферических костей у больных РА была достоверно выше по сравнению с популяционной выборкой (43 и 34,7% соответственно, $p=0,006$), риск ОП перелома больше в 1,4 раза. При этом риск переломов у больных РА, получавших системные ГК, был выше, чем у пациентов, в схему лечения которых они не входили [16].

Для лечения и профилактики ОП применяются лекарственные средства (ЛС) с доказанным в ходе КИ эффектом, который зависит от тщательности соблюдения

рекомендаций по их приему. По данным различных авторов, приверженность противоостеопоротической терапии колеблется в низких пределах – от 2 до 35% [17, 18]. Низкая приверженность лечению сводит к минимуму все усилия, направленные на профилактику остеопоротических переломов. Так, у больных, принимавших менее 50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с пациентами, комплаентность которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40% [19].

Наше исследование по изучению приверженности лечению лиц, перенесших остеопоротический перелом, показало, что противоостеопоротическую терапию принимали лишь 55% пациентов, при этом патогенетическое лечение получали только 27% анкетированных, а 73% – лишь препараты кальция и витамин D. В течение всего года принимали препараты 42% опрошенных, прервали терапию в течение первых 4-х мес. после перелома 18% лиц, а начали в среднем через 6,5 мес. – 40% человек [20]. В то же время сегодня мы говорим о том, что терапия ОП должна продолжаться не менее 3–5 лет, а при необходимости может быть продолжена до 10 лет, особенно в случае повторных переломов.

В нашем центре мы провели проспективное 3-летнее наблюдение по оценке приверженности лечению противоостеопоротическими препаратами больных с РА и ОП. В 2010 г. нами были проконсультированы 53 пациента (48 женщин и 5 мужчин) в возрасте 30 лет и старше (средний возраст – 64±10,1 года) с достоверным диагнозом «остеопороз», подтвержденным при проведении рентгеновской денситометрии (Discovery A, Hologic). 65% больных принимали ГК более 3-х мес. Среднее количество сопутствующих заболеваний было 3,2±1,2, среднее количество принимаемых ЛС – 6,6±2,7. Всем пациентам была рекомендована терапия, а оценка приверженности лечению проводилась с помощью анкетирования ежегодно в течение последующих 3-х лет. В первый год после консультации в нашем центре начали прием противоостеопоротических препаратов 48 (91%) больных, в течение 2-х лет терапию получали 35 (66%), а 3 года – 16 (30%) пациентов. 29 (55%) больным была однократно в/в введена золедроновая кислота в условиях стационара, 17 (32%) больных принимали таблетированные препараты, а 2 (4%) человека – интраназальный кальцитонин. Второй раз ввели золедроновую кислоту через 1 год лишь 12 (23%) человек, 8 (15%) пациентов перешли на прием пероральных препаратов, а 9 – прекратили лечение в связи с невозможностью получить препарат бесплатно. Третье в/в введение было сделано лишь 5 (9%) больным. Перорально в течение 2-х лет продолжили прием препаратов 15 (28%), а в течение 3-х лет – 8 (15%) больных (рис. 1).

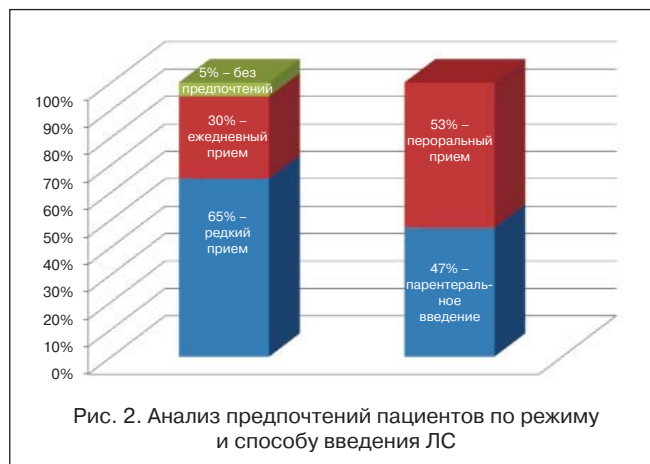


Отмена препаратов не была связана с возникновением побочных эффектов. В ряде случаев это было вызвано нежеланием пациента продолжать лечение или отменой его без видимой причины, а также невозможностью получить препарат по льготному рецепту. 3 (6%) пациента после однократного введения золедроновой кислоты в течение последующих 2-х лет принимали пероральные препараты. В 76% случаев перорального приема пациенты получали алендроновую кислоту 70 мг 1 р./нед. Следует обратить внимание на то, что все 48 человек, начавших противоостеопоротическую терапию, принимали и препараты кальция с витамином D, однако 1/3 из них получали витамин D в недостаточной дозе (200–400 МЕ). В течение 2-х лет эти добавки принимали 45 (85%), а в течение 3-х лет – 42 (79%) пациента.

Таким образом, проведенное нами проспективное наблюдение показало, что пациенты с РА и ОП, проконсультированные в специализированном центре, имели неадекватную приверженность терапии через 2 и 3 года, которая составила для патогенетических препаратов 66 и 30% соответственно, что было связано в основном с социально-экономическими причинами. Приверженность лечению препаратами кальция и витамина D была более высокой на протяжении всего срока наблюдения, однако у 1/3 больных отмечался недостаточный прием витамина D.

Проведенный опрос пациентов, целью которого было выяснить, насколько им важен режим дозирования препаратов, показал, что 30% больных удобно было бы принимать препараты ежедневно, 65% предпочли более редкий их прием, а для 5% анкетированных лиц кратность приема не имела значения. Кроме того, не было выявлено преимуществ какого-то одного способа введения препаратов: 53% выбрали пероральный прием, а 47% – парентеральную форму введения (рис. 2). Для 60% опрошенных лиц было важным, чтобы препарат был в льготном списке, для 45% – чтобы он был недорогим.

В настоящее время препаратами первого выбора для лечения ОП, как постменопаузального, так и вторичного, во всем мире являются бисфосфонаты (БФ). На сегодняшний день имеются неоспоримые доказательства их эффективности при долгосрочном непрерывном лечении от 3 до 10 лет независимо от способа введения препарата. Так, например, было проведено исследование по изучению эффективности алендроновой кислоты при ежедневном приеме. **Алендроновая кислота** – первый БФ, зарегистрированный для лечения ОП. В ходе этого исследования, продолжавшегося в течение 10 лет, было продемонстрировано достоверное снижение риска переломов на фоне ежедневного приема препарата [21]. Сравнительное исследование алендроновой кислоты в



Фороза®

алендроновая кислота

Берегите себя!

4, 8, 12
ТАБЛЕТОК



Рег. номер: ЛСР-007906/08

РЕКЛАМА

Препарат первой линии
терапии остеопороза*



Достоверно снижает риск всех остеопоротических переломов



Запатентованная оболочка LustreClear™ LC 103 способствует снижению нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта



Показан при любом типе остеопороза (постменопаузальном, глюкокортикоидном, остеопорозе у мужчин)

Реклама

* Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, М., 2012, 270 стр.

** Швейцарский подход к качеству.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Фороза®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: алендроновая кислота. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, в том числе для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра; лечение остеопороза у мужчин с целью предупреждения переломов; лечение остеопороза, вызванного длительным применением глюкокортикостероидных препаратов. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь. Таблетки покрытые пленочной оболочкой следует принимать утром натощак, за 30 минут до первого приема пищи, напитка или другого лекарственного препарата, запивая полным стаканом обычной воды. Нельзя разжевывать. Не следует принимать горизонтальное положение 30 минут после приема препарата. Рекомендуемая доза 1 таблетка (70 мг) один раз в неделю. До начала терапии необходима коррекция гипокальциемии и дефицита витамина Д. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к алендронату или другим компонентам препарата; стриктуры или ахалазии пищевода и другие состояния, приводящие к замедлению продвижения пищи по пищеводу; неспособность пациента стоять или сидеть на протяжении 30 минут; гипокальциемия; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 35 мл/мин); тяжелые нарушения минерального обмена; беременность, период лактации; детский возраст (эффективность и безопасность не установлены). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Боли в животе, диспептические расстройства (запор или диарея, метеоризм), дисфагия, изжога, боль в мышцах, боль в костях. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Следует обеспечивать организм достаточным количеством кальция и витамина Д в течение всего времени терапии препаратом.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

ЗАО «Сандоз» 123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

RU1403182650



SANDOZ
a Novartis company

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

дозах 10 мг ежедневно и 70 мг 1 р./нед. показало, что при приеме 1 р./нед. обеспечивались терапевтическая эквивалентность ежедневной дозе препарата и одновременно лучшая переносимость [22]. Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ (эзофагит, эрозии, гемморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приеме 70 мг алендроновой кислоты [23]. Анализ данных многоцентровых исследований свидетельствует о том, что поражение верхних отделов ЖКТ при приеме пероральных форм БФ встречается с той же частотой, что и в общей популяции при условии соблюдения правил приема препарата.

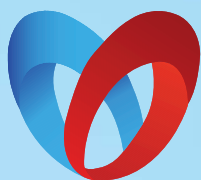
Большой процент больных указывает на то, что продолжение лечения зависит от стоимости противоостеопоротических препаратов. В связи с этим одним из возможных способов повышения приверженности лечению стало применение дженериков. Дженерик – это ЛС, которое обладает доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным ЛС аналогичного состава, выпускается иным, чем компания-разработчик, производителем. Благодаря использованию дженериков расширяется круг лиц, имеющих возможность получать адекватную терапию, т. к. стоимость дженерических препаратов значительно ниже, чем оригинальных. Анализ фармацевтического рынка в 2013 г. показал, что среди всех препаратов алендроновой кислоты наиболее часто пациенты приобретали дженерический препарат **Форозу®**, который выпускается в упаковках по 4, 8 и 12 таблеток алендроновой кислоты в дозе 70 мг для приема 1 р./нед. При этом самым экономичным лечение становится при покупке упаковок с максимальным количеством таблеток, таким образом обеспечивается непрерывность лечения в течение 3-х мес.

Последние 20 лет, в течение которых БФ активно используются в реальной клинической практике, стали накапливаться данные о нежелательных явлениях, которые не были зафиксированы или их частота была очень низкой в ходе проведения исследований по изучению их эффективности и безопасности. Сегодня поднимается вопрос о том, кого и как долго необходимо лечить этими препаратами, рассматривается возможность временной отмены терапии без увеличения риска переломов. D. Black et al. [24] проанализировали данные продленных фаз исследований по лечению пациентов с использованием алендроновой кислоты и золедроновой кислоты и с отменой этих препаратов у части больных. В результате было предложено в клинической практике принимать решение о продолжении лечения на основании показателей МПК в области шейки бедра после 3–5 лет непрерывной терапии. Так, пациенты, имеющие МПК с Т-критерием в этой области ниже -2,5 SD, рассматриваются как лица с высоким риском переломов и должны продолжать лечение БФ. Кроме того, рекомендовано продолжать лечение и тем больным, у которых МПК шейки бедра по Т-критерию составляет от -2,5 до -2,0 SD и имеются переломы позвонков. В то же время пациенты с МПК более -2,0 SD и без переломов позвонков могут сделать так называемые «лекарственные каникулы». Авторы отмечают, что рекомендации правомерны для алендроновой кислоты и золедроновой кислоты. Для других БФ, относительно которых таких данных получено не было, необходимо провести аналогичные исследования. Приведенные данные подтверждают возможность проведения «лекарственных каникул» у женщин с постменопаузальным ОП. Но на сегодняшний день нет данных о последствии отмены БФ у лиц с глюкокортикоидным ОП, что требует проведения дополнительных исследований у данной категории больных.

В заключение еще раз хотим отметить, что выявленная нами низкая приверженность лечению антиостеопоротическими препаратами у больных РА, в первую очередь связанная с нежеланием больных продолжать терапию и отменой ее без определенной причины, говорит о недостаточном понимании пациентами сути лечения, направленного на снижение риска переломов у лиц с тяжелым поражением костно-мышечной системы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости широкого внедрения образовательных программ по ОП для больных РА.

Литература

1. Healey A., Knapp M., Beecham J. et al. Cost-effectiveness evaluation of compliance therapy for people with psychosis // *British Journal of Psychiatry*. 1998. Vol. 172. P. 420–424.
2. Jin J., Sklar G.E., Oh V.M.S. et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective // *Ther Clin Risk Manag*. 2008. Vol. 4(1). P. 269–286.
3. Kirchner J.T. Patient Compliance in Filling New Prescriptions. (Brief Article) // *American Family Physician*. 2000. Vol. 62(1). P. 268.
4. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 353. P. 487–497.
5. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
6. Насонов Е.Л. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом: метод, пособие для врачей / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова. М., 2001. 32 с.
7. Guipcar Group. Clinical practical guideline for the management of rheumatoid arthritis. Madrid: Spanish Soc Rheumatol. 2001. 146 p.
8. Munneke M., de Jong Z., Zwiderman A.H. et al. Adherence and satisfaction of rheumatoid arthritis patients with a long-term intensive dynamic exercise program (RAPIT program) // *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 49. № 5. P. 665–672.
9. Viller F., Guillemin F., Briancon S. et al. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study // *J. Rheumatol*. 1999. Vol. 26. № 10. P. 2114–2122.
10. Кремлева О.В., Колотова Г.Б. Несогласие с режимом лечения у пациентов, страдающих ревматоидным артритом: степень выраженности, частота, типы и корреляционные связи // *Терапевтический архив*. 2003. № 5. С. 20–24.
11. Рябцева Л.Ф., Солодовников А.Г., Лесняк О.М. Изучение приверженности лечению больных хроническими заболеваниями на модели ревматоидного артрита, ее детерминанты и влияние на исходы заболевания // *Уральский медицинский журнал*. 2009. Вып. 2. С. 32–38.
12. Sarkis K.S., Salvador M.B., Pinheiro M.M. et al. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study // *Sao Paulo Med J*. 2009. Vol. 127 (4). P. 216–222.
13. Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Lems W.F., Dijkmans B.A., Woolf A.D. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis // *Ann Rheum Dis*. 2000 Oct. Vol. 59 (10). P. 805–811.
14. Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G., Eidner T., Franke S., Wolf G., Hein G. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int*. 2008 Sep. Vol. 28 (11). P. 1143–1150.
15. Насонова М.Б. Остеопороз при ревматоидном артрите: связь с клинико-лабораторными маркерами воспаления и нарушения функции суставов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.
16. Касумова К.А. Остеопороз и остеопоротические переломы у больных ревматоидным артритом, начавшимся в пожилом возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 28 с.
17. Shu A.D.-H., Stedman M.R., Polinski J.M., Jan S.A., Patel M., Truppo C., Breiner L., Chen Y., Weiss T.W., Solomon D.H. Adherence to Osteoporosis Medications After Patient and Physician Brief Education: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial // *Am J Manag Care*. 2009. Vol. 15 (7). P. 417–424.
18. Rabenda V., Vanoverloop J., Fabri V., Mertens R., Sumkay F., Vannecke C., Deswaef A., Verpoeten G.A., Reginster J.Y. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture // *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Oct. Vol. 90 (10). P. 2142–2148.
19. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users // *J Bone Miner Res*. 2008. Vol. 23 (9). P. 1435–1441.
20. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. Лечение остеопороза в реальной клинической практике: частота назначения и приверженность терапии в течение первого года после остеопоротического перелома // *Научно-практическая ревматология*. 2011. № 5. С. 24–27.
21. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // *JAMA*. 2006. Vol. 296 (24). P. 2927–2938.
22. Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis // *Aging Clin Exp Res*. 2000. Vol. 12. P. 1–12.
23. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., Smith M., Petruschke R., Wang L., Yates J., de Papp A.E., Palmisano J. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Mayo Clin Proc*. 2002 Oct. Vol. 77 (10). P. 1044–1052.
24. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V., Cummings S.R., Rosen C.J. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - for whom and for how long? // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366 (22). P. 2051–2053.



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**24-26 сентября 2014 г.
Казань**

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 24-26 сентября 2014 года в г. Казани по адресу: ул. Ершова, д.1 (ГТРК «Корстон»).

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

ВНИМАНИЕ!

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 01 июня 2014 г.
Убедительная просьба - заблаговременно подавайте Ваши тезисы.
Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

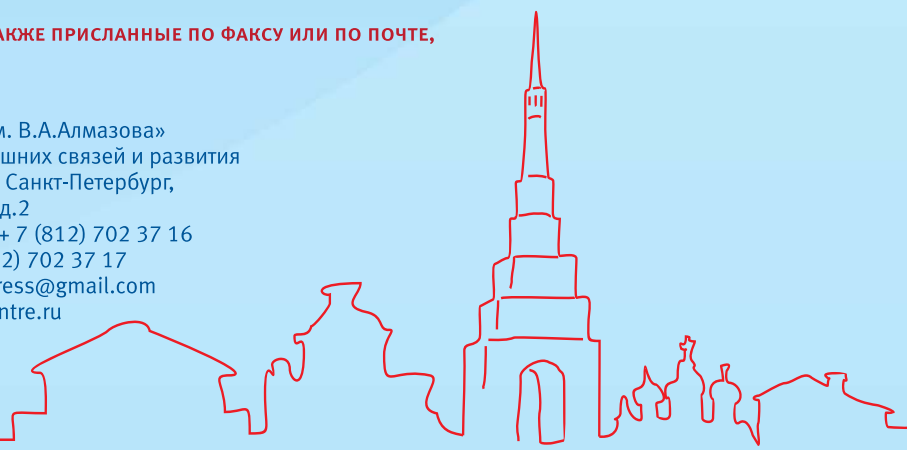
1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: rsc.tezisy@gmail.com В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов. При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2).

ТЕЗИСЫ, ОФОРМЛЕННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ТРЕБОВАНИЙ, А ТАКЖЕ ПРИСЛАННЫЕ ПО ФАКСУ ИЛИ ПО ПОЧТЕ, РАССМАТРИВАТЬСЯ НЕ БУДУТ.

ОРГКОМИТЕТ

Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» (ООО «РКО»)
Адрес: Россия, 119019, г. Москва, Гоголевский бульвар, дом 15
Телефон: +7 (495) 500 95 90
Телефон: +7 (926) 300 11 77
E-mail: cardio.moscow@gmail.com
www.scardio.ru

ФГБУ «ФМИЦ им. В.А.Алмазова»
Управление внешних связей и развития
Россия, 197341 Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д.2
Телефон/факс: +7 (812) 702 37 16
Телефон: +7 (812) 702 37 17
E-mail: rsc.congress@gmail.com
www.almazovcentre.ru



Ревматические паранеопластические синдромы

Профессор М.С. Светлова

ГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»

Паранеопластический артрит относится к паранеопластическим реакциям – неонкологическим заболеваниям и синдромам, возникающим в организме под влиянием опухолевого роста. Причем этот рост происходит не вследствие прямого локального действия неоплазмы или ее метастазов на органы и ткани либо побочного действия химиотерапии и сопутствующих инфекций, а в результате влияния на метаболизм, иммунную, эндокринную и другие системы организма. В целом тот или иной паранеопластический синдром диагностируют у 7–10% больных со злокачественными новообразованиями. Связь злокачественных новообразований с паранеопластической реакцией подтверждается быстрой регрессией или полным исчезновением последней после радикального удаления опухоли и появлением вновь тех же ревматических симптомов при рецидиве неоплазмы или метастазировании [1].

Паранеопластические ревматические реакции возникают преимущественно при низкодифференцированных злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения (рак различной локализации) и опухолевом поражении иммунной системы (тимомы, лимфомы). Ревматические паранеопластические синдромы (РПНС) часто сочетаются с другими органными и системными паранеопластическими проявлениями. Наиболее часто РПНС сопровождают бронхогенный рак легкого, рак молочной железы, нефрокарциному, рак яичников, предстательной железы, матки, реже – рак пищевода, поджелудочной железы, яичек, надпочечников [2].

У разных больных один и тот же РПНС может быть признаком опухоли различной локализации и неодинакового морфологического строения и, наоборот, при опухолях одной и той же локализации и сходного морфологического строения могут быть сходные ревматические проявления. Более того, у одного и того же больного последовательно возникающие на протяжении жизни (метахронные) опухоли разной локализации способны вызывать различные РПНС. Для рецидивирующих и метастазирующих опухолей характерна однотипность ревматических симптомов и исходной опухоли [3].

Неопластический процесс может стать причиной как острой, так и хронической воспалительной реакции с патологическим изменением соединительной ткани и сосудов в различных органах и системах. Спектр РПНС самый разнообразный – от локальной (в виде артралгии, артрита) до системной воспалительной реакции. В одних случаях они развиваются одновременно с неопластической трансформацией, в других – на фоне уже имеющегося опухолевого процесса, иногда предшествуют возникновению его местных симптомов за несколько месяцев и даже лет [4].

В патогенезе паранеопластических реакций могут принимать участие:

- иммунные реакции;
- прямое токсическое действие опухолевых субстанций;

- обменные нарушения, вызываемые опухолью: гиперкальциемия, гиперурикемия, потребление растущей опухолью компонентов, необходимых для нормального функционирования и структурной целостности здоровых тканей;

- эктопическая продукция гормонов и гормоноподобных субстанций, например адренокортикотропного или антидиуретического гормона, рилизинг-фактора, гормона роста, паратгормона, инсулиноподобного фактора роста, эритропоэтина;

- активация латентной вирусной инфекции, роль которой не исключается в развитии ревматических воспалительных реакций у больных со злокачественными новообразованиями [4, 5].

Считается, что в основе большинства РПНС лежат гиперергические иммуновоспалительные реакции реактинового, иммунокомплексного либо аутоиммунного типа на метастазирующие злокачественные клетки или поступающие в кровотоки «чужеродные» опухолевые антигены, возможно, перекрестно реагирующие с антигенами нормальных тканей. Кроме того, в развитии паранеопластического иммунного воспаления может иметь значение образование в нормальных тканях неоантигенов под влиянием циркулирующих продуктов обмена неоплазмы [6]. Полагают, что характер РПНС определяется как антигенными свойствами опухоли, так и индивидуальными иммунными реакциями больного, в частности генетически детерминированным или приобретенным дисбалансом основных звеньев иммунной системы. Участие иммунных реакций в развитии РПНС подтверждается их наличием не только при висцеральном раке, но и при новообразованиях иммунной системы, в частности при тимоме, лимфолейкозе, волосатоклеточном (Т-клеточном) лейкозе, лимфоме, лимфосаркоме, лимфогранулематозе и парапротеинемических гемобластозах.

Обсуждается также роль общности этиологических факторов и генетической предрасположенности в развитии ревматических заболеваний и неопластического процесса, по меньшей мере опухолевых заболеваний иммунной системы, в пользу чего свидетельствуют данные о трансформации синдрома Шегрена в В-клеточную лимфому [6, 7].

Определенную роль в развитии РПНС, вероятно, играет непосредственное действие биологически активных веществ, выделяемых опухолевыми клетками. Полагают, что иммунологические сдвиги в организме могут быть на самой ранней стадии злокачественной трансформации тканей, когда новообразование ввиду незначительного размера при исследовании еще не определяется. Описаны злокачественные образования у больных, в течение многих лет страдавших хроническими ревматическими воспалительными заболеваниями, например, ревматоидным артритом или системными заболеваниями соединительной ткани. Считается, что эти случаи могли быть связаны с длительной пред-

шествующей иммуносупрессивной терапией, развившимися в результате ревматического воспаления фиброзом и эпителиальной перестройкой органов, а также генетической предрасположенностью к заболеваниям обоих типов.

Кроме того, вероятно, имеет значение увеличение продолжительности жизни больных хроническими воспалительными ревматическими заболеваниями в условиях современной адекватной терапии: больные доживают до «ракового возраста», а злокачественная опухоль возникает как вторая болезнь. Однако наблюдаются случаи, когда симптомы ревматического заболевания, длительно существовавшего до развития злокачественной опухоли, исчезали после радикального ее удаления [5, 7, 8].

Клинические проявления РПНС весьма разнообразны. Поражение суставов у онкологических больных иногда проявляется лишь упорной артралгией, которая в ряде случаев сочетается с тендинитом, оссалгией и миалгией. В других случаях возникает манифестный артрит, механизм развития которого и клиническая картина у разных больных могут быть неодинаковыми.

Чаще возникает артрит, обусловленный иммунным синовитом. При этом клиническая картина суставного синдрома может напоминать таковую при ревматоидном артрите, реактивном артрите. В первом случае развивается симметричный полиартрит мелких суставов кистей и стоп, во втором – асимметричный олиго- или моноартрит крупных суставов преимущественно нижних конечностей. У некоторых больных наблюдаются ревматоидные узелки и ревматоидный фактор в сыворотке крови, а при затяжном течении артрита – эрозивные изменения суставных поверхностей эпифизов. Изредка РПНС протекает с поражением позвоночника по типу анкилозирующего спондилоартрита. Воспалительные изменения суставов, в т. ч. возникающие раньше манифестации злокачественного новообразования, сопровождаются общей интоксикацией, увеличением СОЭ, повышением острофазовых показателей [9].

При некоторых злокачественных новообразованиях наряду с паранеопластическим артритом может развиваться синдром Мари–Бамбергера (гипертрофическая остеоартропатия). Основное проявление данного синдрома – своеобразная деформация пальцев обеих рук по типу барабанных палочек вследствие утолщения концевых фаланг. Наблюдаются также изменения ногтей в виде часовых стекол: они становятся тусклыми, приобретают форму полусферы. Сочетание обоих признаков носит название «пальцев Гиппократ».

Наряду с пальцами Гиппократ появляется периостит концевых отделов длинных трубчатых костей (чаще предплечий и голеней), а также костей стоп и кистей. В местах периостальных изменений могут наблюдаться выраженная оссалгия или артралгия и локальная пальпаторная болезненность, а при рентгенологическом исследовании – двойной кортикальный слой (симптом «трамвайных рельсов»).

В большинстве случаев причиной паранеопластического синдрома Мари – Бамбергера является рак легких, реже – другие интраторакальные опухоли, в частности доброкачественные новообразования легких: мезотелиома плевры, тератома, липома средостения. Изредка синдром встречается при раке ЖКТ, лимфоме и лимфогранулематозе с метастазами в лимфатические узлы средостения. Иногда гипертрофическая остеоартропатия бывает единственным проявлением РПНС. При этом помимо основного синдрома наблюдаются симптомы общей интоксикации, нарастающее исхудание, значительное увеличение СОЭ [1, 3, 10].

У некоторых больных паранеопластический артрит сочетается с апоневрозитом – узелковым утолщением ладонного апоневроза и болезненной гибкательной контрактурой пальцев, напоминающей таковую при системной склеродермии. Сходство с системной склеродермией придает также наличие типичного для данного заболевания синдрома Рейно.

Рак верхушки легкого (опухоль Панкоста), реже злокачественные опухоли другой локализации могут приводить к развитию синдрома «плечо – кисть» (рефлекторная симпатическая дистрофия или альгонеуродистрофия), который характеризуется острым односторонним плече-лопаточным периартритом в сочетании с вазомоторными и трофическими изменениями кисти на стороне поражения.

Помимо паранеопластического артрита иммунного генеза у больных со злокачественными новообразованиями возможно развитие моно- или олигоартрита вследствие метастатического поражения синовиальной оболочки опухолевыми клетками либо вторичной подагры на фоне гиперурикемии в результате быстрого распада опухоли под влиянием цитостатиков.

У некоторых больных с онкологическими заболеваниями наряду с поражением суставов наблюдаются экстраартикулярные паранеопластические ревматические проявления: лихорадка неправильного типа, не поддающаяся терапии антибиотиками и глюкокортикоидами, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, выпотной серозит (плеврит, перикардит), миопатия, периферическая нейропатия, энцефалопатия, узловатая эритема, рецидивирующая крапивница, геморрагическая сыпь, панникулит, синдром Стивенса–Джонса, поражение слизистых оболочек, выраженное увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов, наличие анти-нуклеарных антител, LE-клеток, ревматоидного фактора, анемия, лейкопения и тромбоцитопения [1, 2, 11].

Диагностика паранеопластического артрита и других РПНС нередко трудна. Вместе с тем определенные признаки, выявляемые у больных с ревматическими симптомами и синдромами, должны вызвать у врача-онколога настороженность. К числу таких признаков относятся:

- возникновение ревматической патологии у лиц старше 50 лет, т. е. в более позднем возрасте, чем это характерно для большинства ревматических заболеваний, либо, напротив, появление в молодом возрасте признаков болезни Хортона, ревматической полимиалгии, свойственных пожилым и старикам;
- отсутствие полового деморфизма, типичного для многих ревматических заболеваний;
- острое или подострое течение артрита;
- несоответствие тяжести артрита общему тяжелому состоянию больного и высоким показателям активности воспалительного процесса;
- лихорадка, устойчивая к лечению антибактериальными и противовоспалительными препаратами;
- отсутствие отдельных клинических и лабораторных признаков, типичных для того или иного ревматического заболевания;
- упорное течение артрита, нередко опережающее клиническую манифестацию злокачественного образования;
- появление новых, не свойственных данному ревматическому заболеванию симптомов, обусловленных локальным ростом опухоли или развитием ее метастазов [11, 12].

При расспросе пациента важно обратить внимание на возможную анорексию, отвращение к мясной пище,

прогрессирующее похудание, упорную боль в животе, костях, мелену, рвоту кровью или «кофейной гущей», приступообразный мучительный кашель, кровохарканье, кровянистые выделения из влагалища, гематурию, указание в анамнезе на онкологическое заболевание, лучевую и химиотерапию, проводимые по этому поводу.

Существенную роль в постановке диагноза играют полноценное объективное обследование, а также результаты инструментальных и лабораторных тестов.

Необходимо учитывать, что у онкологических больных иногда возникают поражения внутренних органов неревматического генеза: бронхоспастический синдром, неинфекционный эндокардит клапанов сердца, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, рецидивирующий мигрирующий тромбофлебит, нефротический синдром, тромбоцитопеническая пурпура. В некоторых случаях, чаще при опухоли легкого и почки, наблюдаются признаки эктопической гормональной активности опухоли, в частности акромегалия, гинекомастия, галакторея, синдром Иценко–Кушинга. Может быть также паранеопластический дерматоз, возникновение которого у лиц старше 40 лет в большинстве случаев указывает на наличие злокачественного новообразования. К числу таких дерматозов относятся:

- черный акантоз;
- кольцевидная эритема Гаммела;
- акрокератоз Базе;
- гипертрихоз пушковых волос;
- приобретенный ихтиоз;
- кольцевидная эритема Дарье.

Метастатическое поражение костного мозга, особенно на фоне раковой интоксикации, может приводить к гипопластической анемии, нередко в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией [5, 7].

Таким образом, РПНС – это актуальная проблема, требующая со стороны врача внимания к пациенту, знания клиники, возможностей диагностики ревматических паранеопластических проявлений.

Литература

1. Дедкова Е.М., Рабен А.С. Паранеопластические заболевания. М.: Медицина, 1977.
2. Деревянкин Ю.С., Терещенко Ю.А. Паранеопластические синдромы. Красноярск, 2003.
3. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // *Consilium medicum*. 2003. Т. 3. № 3. С. 67–78.
4. Chambers S., Isenberg D. Malignancy and Rheumatic Disease. A Real Association? // *The Journal of Rheumatology*. 2005. № 10. P. 56–64.
5. Valeriano J. Malignancy and Rheumatic Disease // *Cancer Control Journal*. 2000. № 3. P. 88–96.
6. Hamidou M., Derenne S., Audrain M., Berthelot J., Boumalassa A. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in hematological malignancies. A prospective study // *Rheumatology*. 2000. № 39. P. 417–420.
7. Abu-Shakra M., Buskila D., Ehrenfeld M., Conrad K. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001. № 6. P. 433–441.
8. Йегер Е.Е. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина, 1986.
9. Marmur R., Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic-neoplastic connection // *Postgraduate medicine*. 2002. № 4. P. 66–78.
10. Клиническая ревматология (руководство для практикующих врачей) / под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.И. Мазурова. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2001.
11. Лазовский И.П. Справочник клинических симптомов и синдромов. М.: Медицина, 1981.
12. Черенков В.Г. Клиническая онкология. Руководство для студентов и врачей. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.



РМЖ
105064 Москва: а/я 399,
postmaster@doctormedia.ru

тел. (495) 545-0980, факс (499) 267-3155

АНКЕТА НА БЕСПЛАТНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ЖУРНАЛА заполнять печатными буквами

Фамилия Имя Отчество _____

Ваша специальность _____

Должность _____

Место работы – полное название организации _____

Подразделение, отделение, кабинет _____

Рабочий адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Домашний адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Контактные телефоны _____

Адрес электронной почты _____

Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе

д.м.н. Н.А. Хитров

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Остеоартроз (по международной классификации – остеоартрит) (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом; для лечения ОА наряду с противовоспалительной терапией применяется хондропротективная терапия [1]. При ОА страдают все структуры сустава: гиалиновый хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, параартикулярный аппарат. Воспаление проявляется прежде всего синовитом, который хорошо определяется клинически и при УЗИ суставов, что представлено на рисунке 1.

В норме при УЗИ суставной хрящ мало отличим от синовиальной жидкости. Здоровый гиалиновый хрящ анэхогенен, гомогенен, имеет четкие контуры, что представлено на рисунке 2.

При прогрессировании ОА суставной хрящ представляет собой неоднородную структуру с нормо- и гиперэхогенными включениями, хорошо видимыми во время УЗИ и представленными на рисунке 3. В последующих стадиях

ОА при УЗИ определяется истончение гиалинового суставного хряща.

Субхондральная кость, из которой гиалиновый хрящ получает питание, при ОА также претерпевает изменения: отмечаются неровность, нечеткость, прерывистость суставной костной пластины, что показано на рисунке 4. При этом отмечается неоднородность субхондральной кости в виде гипо- и гиперэхогенных очагов. Данные изменения субхондральной кости подтверждают тот факт, что для лечения ОА желательно использование препаратов, воздействующих на костную ткань.

Несмотря на высокую узнаваемость структур суставного хряща при УЗИ, с визуализацией при воспалении и дегенеративных процессах в суставном аппарате возникают определенные сложности. Оценить структурные изменения при ОА на ранних стадиях достаточно сложно по нескольким причинам. Во-первых, на УЗИ здоровый эхо-негативный «прозрачный» гомогенный гиалиновый хрящ трудно отличить от воспалительной синовиальной жидко-

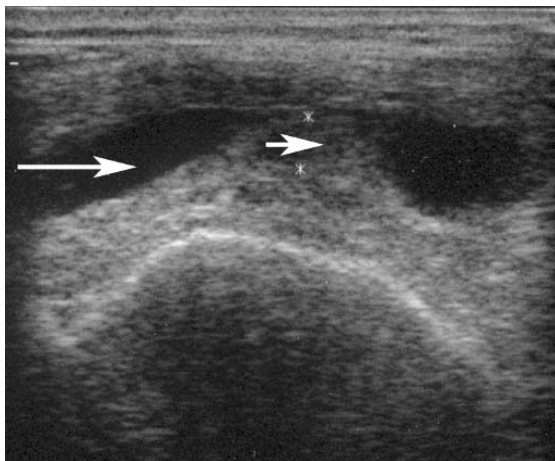


Рис. 1. Переднее поперечное сканирование коленного сустава на уровне верхнего заворота. Хорошо видна анэхогенная гомогенная синовиальная жидкость в верхнем завороте (длинная стрелка) и утолщенная синовиальная оболочка (короткая стрелка)

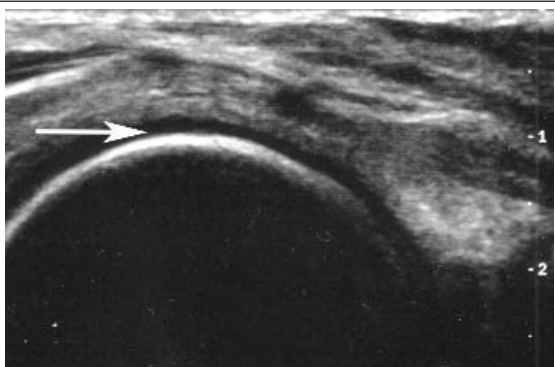


Рис. 2. Нормальный хрящ надмыщелка бедренной кости (показан стрелкой)

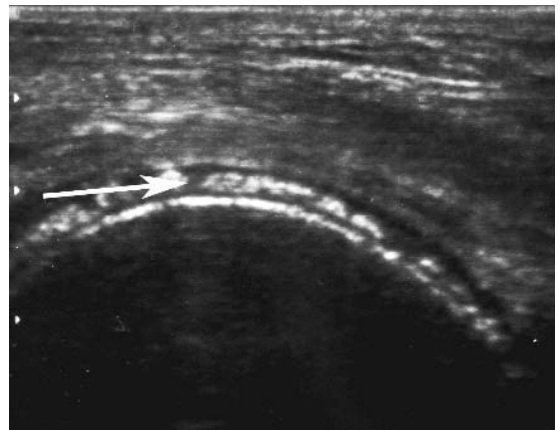


Рис. 3. Суставной хрящ при гонартрозе (отмечен стрелкой). Изменения по типу хондрокальциноза

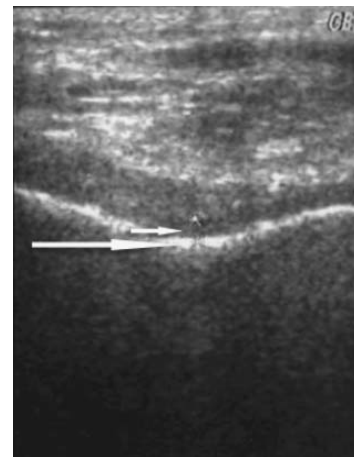


Рис. 4. Субхондральная костная пластина надмыщелков бедренной кости при ОА (длинная стрелка). Измененный суставной хрящ (короткая стрелка)

сти в полости сустава. Во-вторых, дегенерированный хрящ на ранних стадиях не истончается и тем более не «стирается», а наоборот, может отекать, и, как показывают УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ), возможно увеличение его толщины [2–4]. В-третьих, базисные хондропротективные препараты (болезнь-модифицирующие), которые сейчас называются медленно действующими симптом-модифицирующими, при их курсовом применении уменьшают боль, а следовательно, и болевой регионарный мышечный спазм, что приводит к расширению суставной щели, визуализируемой при рентгенологических исследованиях и УЗИ. При этом истинную толщину суставного хряща представить достаточно сложно.

Все вышеприведенные эхограммы артрозных суставов подтверждают обоснование использования локальных интраартикулярных препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту (ГК), которая является одним из важнейших составных компонентов как синовиальной жидкости, так и хрящевой ткани.

Особенности локальной терапии ОА заключаются в том, что происходит воздействие на орган-мишень – пораженный сустав, достигается оптимум лекарства в целевом органе, что уменьшает дозу системно назначаемых средства и снижает токсическое действие препаратов на организм. Применяя локальную терапию, лечат суставы, состояние которых определяет трудоспособность больного. Локальная терапия не исключает системное лечение, а проводится вместе с ним.

Метод локальной терапии препаратами ГК может использоваться как основной (особенно при неэффективности или противопоказаниях к применению других методов терапии) или как дополнительный, позволяющий снизить дозу обезболивающих и противовоспалительных препаратов и значительно улучшить качество жизни пациента. Суть локальной терапии – воздействие на метаболизм хрящевой ткани и синовиальной жидкости. Препараты ГК в отличие от других хондропротекторов вводятся непосредственно в пораженный сустав. При таком способе применения вся доза препарата определенное время сохраняется в полости пораженного сустава, оказывая максимальное воздействие на его внутренние структуры.

ГК образует ось гигантской молекулы протеогликана, являющейся вместе с коллагеном основным биополимером соединительной ткани в целом и суставного хряща в частности. **У здорового человека молекулярный вес ГК синовиальной жидкости равен в среднем 6000 кДа.** В коленном суставе содержится около 2 мл синовиальной жидкости, и концентрация ГК в ней составляет от 2,5 до 4 мг/мл. Поддержание оптимальных концентраций ГК в синовиальной жидкости предотвращает потерю протеогликанов хрящевым матриксом, а также инвазию активированных макрофагов в полость сустава [5].

Синовиальная жидкость обеспечивает вязкоупругую смазку сустава, она заполняет всю полость сустава и выполняет важные функции, являясь природной смазкой, уменьшает трение в суставе, служа ударопоглотителем и амортизатором, обеспечивает и поддерживает питание хряща. ГК ответственна за уникальные вязкоэластичные свойства нормальной синовиальной жидкости, которая без ГК представляет собой простой диализат плазмы. ГК постоянно присутствует на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, действуя как смазка и поглотитель механических сотрясаний, одновременно являясь компонентом, используемым хондроцитами в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща.

В здоровом суставе существуют тесные функциональные и метаболические взаимосвязи между синовиальной жидкостью и суставным хрящом. Существенная

роль в этих процессах принадлежит ГК, которая в высоких концентрациях усиливает синтез протеогликанов, тормозит синтез металлопротеиназ, подавляет вторичный синовит за счет адсорбции на своих молекулах медиаторов воспаления. **Поддержание гомеостаза синовиальной жидкости и гиалинового хряща в значительной степени зависит от присутствия в синовиальной жидкости необходимой концентрации ГК с оптимальным молекулярным весом [5].**

Существенным достижением в лечении ОА стало применение в клинической практике препаратов ГК, по своим вязкоэластичным свойствам и молекулярной массе максимально приближенным к ГК синовиальной жидкости. Использование препаратов ГК основано на концепции «восстановления и поддержания оптимальных вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости» (viscousupplementation) и преследовало 2 цели: ближайшую – восстановление в суставе реологических свойств нормальной синовиальной жидкости и отдаленную – воздействие на метаболизм хрящевой ткани [6, 7]. Нужный молекулярный вес препаратов ГК достигается фракционированием исходной смеси биополимеров с помощью ультрафильтрации.

Показания к внутрисуставному введению препаратов, содержащих ГК, достаточно известны:

1. Достоверный диагноз первичного или вторичного (посттравматического, после удаления мениска, на фоне ортопедических аномалий) гонартроза.

2. Механический ритм боли (боль в целевом суставе возникает преимущественно при нагрузке и вечером после нагрузки).

3. Отсутствие признаков синовита (нет местной гипертермии, выпота в суставе).

4. I–III рентгенологическая стадия гонартроза. Существует определенная обратная зависимость эффективности терапии от рентгенологической стадии ОА, хотя можно наблюдать хорошие результаты и при IV стадии ОА коленного сустава [5].

Наличие признаков синовита является относительным противопоказанием для введения имплантатов ГК. В этой ситуации показано купирование воспаления (внутрисуставное введение глюкокортикоидов), а затем (при сохранении механического ритма боли в отсутствие признаков синовита) проведение курса инъекций препарата ГК. Введение препарата ГК рекомендуется начинать через 7–10 дней после купирования воспаления. При двустороннем поражении возможно проведение инъекций одновременно в оба сустава [5].

Впервые применение препаратов ГК для лечения больных ОА было предложено в 1942 г. E.A. Balazs, но только в 1970-х гг. появились препараты, пригодные для использования у человека. Коммерческие продукты для внутрисуставного введения, получившие одобрение для клинического применения, появились в конце 1980-х гг. в Японии, Италии, затем в Канаде. В 1998 г. применение имплантатов ГК для внутрисуставного введения при ОА было одобрено FDA в США [6, 7].

В настоящее время применяется множество препаратов ГК, из которых можно выделить 2 группы средств, отличающихся по своим физико-химическим и биологическим свойствам.

Первая группа – это препараты ГК (натрия гиалуронат). Они содержат длинные несulfатированные прямые полимерные цепи из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты различной длины, в физиологических растворителях образуют петли случайной формы, имеют различную молекулярную массу, не превышающую 4000–5000 кДа.

Для быстрой и долговременной помощи
пациентам с болью в коленном суставе

ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

СИНВИСК™ | СИНВИСК™-I: протез синовиальной жидкости

- Наиболее близок по свойствам здоровой синовиальной жидкости^{1,2}
- Обезболивающий эффект длительностью до одного года³⁻⁵
- Достоверно замедляет разрушение хряща⁶
- Отдвигает сроки протезирования более чем на три года⁵

1. SYNVISC/Synvisc-One European Prescribing Information, Naarden, The Netherlands; Genzyme Europe B.V.; 2010. 2. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I: molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum.* 1967;10(4):357-376. 3. Raynauld J-P, Torrance GW, Band PA, et al; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(7):506-517. 4. Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee—a prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008;15(4):318-324. doi:10.1016/j.knee.2008.02.012. 5. Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(2):113-121. 6. Brander VA, Stadler TS. Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Phys Sportsmed.* 2009;37(3):38-48.



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru



ДВИЖЕНИЕ БЕЗ БОЛИ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ Синвиск™/Synvisc® (Hylan G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™. ОПИСАНИЕ: стерильная, апиrogenная, вязкоэластичная жидкость, содержащая Гилены. Средний молекулярный вес Гилана А около 6 млн. дальтон, Гилан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск™/Synvisc® содержит Гилан А и Гилан В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2±0,3). ХАРАКТЕРИСТИКИ: обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Гц в 111±13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25±2 Па. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного, тазобедренного, голеностопного или плечевого сустава. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: не использовать для внутрисуставного введения, нельзя вводить экстраартикулярно. Не использовать совместно с дезинфицирующими средствами для подготовки кожи, содержащими четвертичные соли аммония. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучался у беременных и детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. Побочные действия (см. Полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: удалить синовиальную жидкость или внутрисуставной экссудат. Не подвергать повторной стерилизации. Вводите строго в суставное пространство. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ: Остеоартроз коленного сустава: 3 инъекции с интервалом в 1 неделю между инъекциями. Остеоартроз тазобедренного, голеностопного, плечевого сустава: 1 инъекция. СОСТАВ на 1 мл (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. Форма выпуска : по 2 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 2,25 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. Условия хранения : при температуре от +2°C до +30°C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ Синвиск™/Synvisc® One (Hylan G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™-I. ОПИСАНИЕ: стерильная, апиrogenная, вязкоэластичная жидкость, содержащая Гилены. Средний молекулярный вес Гилана А около 6 млн. дальтон, Гилан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск™-I/Synvisc® One содержит Гилан А и Гилан В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2±0,3). ХАРАКТЕРИСТИКИ: обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Гц в 111±13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25±2 Па. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного сустава. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучался у беременных и детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (см. Полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: удалить синовиальную жидкость или внутрисуставной экссудат. Вводите строго в суставное пространство. Не использовать совместно с дезинфицирующими средствами для обработки кожи, содержащими четвертичные соли аммония. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. Повторная стерилизация не допускается. СОСТАВ на 1 мл (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. Форма выпуска : по 6 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 10 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. Блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Условия хранения : при температуре от +2°C до +30°C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

РЭН 2013/425 (03 июня 2013) RU.HYL.14.01.01

Вторая группа – это гиаланы (производное гиалуроната – натриевая соль ГК). Они содержат перекрестно-сшитые молекулы гиалуроната, у которых карбоксильные и N-ацетилловые группы свободны, могут быть плохо растворимы в воде и представлены в виде геля, имеют высокий молекулярный вес (6000 кДа для гиалана G-F 20). **Высокомолекулярные препараты наиболее хорошо рекомендовали себя как эффективные лекарственные препараты.**

Представителем группы гиаланов является **Синвиск** (Synvisc) – раствор для внутрисуставных инъекций. Синвиск (гиалан G-F 20) является стерильной апиrogenной вязкоэластичной жидкостью, содержащей гиалан.

Синвиск предназначен для временного замещения и восполнения синовиальной жидкости. Препарат показан только для внутрисуставного введения. Его применение приводит к снижению боли и дискомфорта с последующим улучшением функции пораженного сустава. **Исследования in vitro показали, что Синвиск защищает суставной хрящ от механического и химического повреждения.**

Как и после любой другой инвазивной процедуры на суставе, после инъекции Синвиска пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима и избегать излишней нагрузки на сустав в течение нескольких дней. Перед инъекцией Синвиска удаляется внутрисуставной экссудат, если таковой имеется. Введение Синвиска является асептической процедурой, поэтому соблюдаются соответствующие меры предосторожности.

Синвиск представлен на отечественном рынке двумя формами: классический Синвиск (3 инъекции на курс) и Синвиск-1 (1 инъекция на курс). **В отношении эффективности Синвиска имеется максимальная доказательная база (в категории препаратов ГК), обезболивающий эффект наблюдается в течение 1 года, отмечено отодвигание сроков протезирования до 3,8 года.** В двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивалась эффективность 3-кратного внутрисуставного введения 2 мл Синвиска (в 57 коленных суставов) с 3-кратным еженедельным введением 2 мл физиологического раствора (в 60 коленных суставах). Больные гонартрозом были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания. На протяжении 26 нед. у больных, леченых гиаланом, достоверно уменьшились боль по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при ходьбе, ночная боль, боль при движении в коленных суставах, увеличилась двигательная активность в течение дня [8].

В слепом рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивались уменьшение боли по ВАШ и увеличение двигательной активности по WOMAC у 113 больных гонартрозом, получавших лечение инъекциями Синвиска со 102 пациентами гонартрозом, леченых инъекцией триамцинолона гексацетонида (ТГ). При равной переносимости препаратов максимальное снижение боли в суставе отмечалось на 1–2-й нед. после лечения ТГ и к 12-й нед. после лечения Синвиском. Но с 12-й по 26-ю нед. эффективность лечения (по опроснику WOMAC) была достоверно выше в группе больных, леченых гиаланом, в сравнении с больными, получавшими ТГ. Данное исследование позволило сделать вывод о предпочтительности лечения гиаланом хронической боли, наблюдающейся у больных ОА [9].

102 пациента с ОА коленных суставов были разбиты на 3 группы: 1-я группа получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 2-я группа – 3-кратные еженедельные внутрисуставные инъекции Синвиска, а 3-я – курс Синвиска и НПВП. К 12-й нед. статистически достоверно уменьшилась боль и улучшились функции в суставе во 2-й и 3-й группах по сравнению с больными 1-й группы [10].

В слепом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность внутрисуставного 3-кратного еженедельного введения Синвиска у 199 больных гонартрозом в сравнении с эффективностью аналогичного внутрисуставного введения гиалуроната натрия у 193 больных. Обезболивающий эффект в группе больных, получавших Синвиск, наступал раньше и был достоверно более выраженным в период с 3-го по 12-й мес. наблюдения за больными [11].

У 863 пациентов с гонартрозом, которым было рекомендовано тотальное эндопротезирование 1187 коленных суставов, благодаря применению Синвиска (3-кратное еженедельное внутрисуставное введение) были отдалены сроки эндопротезирования (примерно на треть) [12].

78 больным гонартрозом 2-й и 3-й стадии по Kellgren-Lawrence проводилась МРТ коленного сустава в начале наблюдения и через 1 и 2 года. 39 больных из 78 получали 4 курса 3-кратных еженедельных внутрисуставных инъекций Синвиска с интервалами в 6 мес. **По данным МРТ, у больных, леченых Синвиском на протяжении 2 лет, отмечались большая сохранность толщины гиалинового суставного хряща и меньшее увеличение его дефектов** [13].

Таким образом, можно заключить, что Синвиск уменьшает боль, эффективен при длительном хроническом суставном болевом синдроме, увеличивает двигательную активность, имеет большую и более продолжительную клиническую эффективность, в сравнении с эффективностью НПВП, вводимых внутрисуставно плацебо (физиологический раствор), глюкокортикоидных препаратов, гиалуроната натрия. Препарат сохраняет хрящевую структуру коленного сустава, отдалляет сроки эндопротезирования, эффективен и безопасен при многократном использовании в лечении ОА, оказывая медленное симптом-модифицирующее и хондропротективное действие, и может быть рекомендован в качестве предпочтительной базисной терапии ОА.

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588.
2. Diagnostic imaging, orthopedics. Edit. by D.W. Stoller 1st ed. Salt Lake City: AMIRSYS Inc, 2004. P. 203–223.
3. Musculoskeletal ultrasound. Anatomy and technique Ed. by J. O'Neill. Springer, 2004. P. 117–132.
4. Practical musculoskeletal ultrasound. Ed. by E.G. McNally. Oxford.: Churchill livingstone, 2005. P. 43–84.
5. Бельский А.Г. Препараты гиалуронана в лечении остеоартроза коленного и тазобедренного суставов. М., ПМАПО, 2007. С. 16.
6. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis // Ann Rheum Dis 2003. Vol. 62. P. 1145–1155.
7. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (2): CD005321.
8. Wobig M., Dickhut A., Maier R. et al. Viscosupplementation with Hylan G-F 20: A 26-Week Controlled Trial of Efficacy and Safety in the Osteoarthritic // Knee Clinical Therapeutics. 1998. Vol. 20. P. 410–424.
9. Carbon D., Rush J., Lanzer W. et al. A Randomized, Single-Blind Comparison of the Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 and Triamcinolone Hexacetonide in Patients with Osteoarthritis of the Knee // Journal of Rheumatology. 2004. Vol. 31 (2). P. 333–344.
10. Adams M.E., Atkinson M.H., Lussier A.J. et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone // Osteoarthritis and Cartilage. 1995. Vol. 3. P. 213–226.
11. Raman R., Dutta A., Day N. et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective randomized clinical trial // Knee. 2008. Vol. 2. P. 12–19.
12. Waddell D.D., Bricker W.C. Total Knee Replacement Delayed With Hylan G-F 20 Use in Patients With Grade IV Osteoarthritis // Journal of Managed Care Pharmacy. 2007. Vol. 13. N 2. P. 113–122.
13. Wang Y., Stephen Hall S., Hanna F. et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial // BMC Musculoskeletal Disorders. 2011. Vol. 12. P. 195–204.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ НАУКИ – 2014

«Достижения фундаментальных наук и персонифицированной медицины в решении проблем системного и аутовоспаления»

www.forum-uniscience.ru

5–7 июня

г. Москва, Олимпийский проспект, 18/1, гостиница «Азимут Москва Олимпик»

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА**

СОВМЕСТНО СО

**II МЕЖДУНАРОДНЫМ КОНГРЕССОМ ПО БИОРЕВМАТОЛОГИИ
(BRIC GARN 2014 EURASIA)**

Цель форума – представление и обсуждение вклада фундаментальных исследований в области воспалительных заболеваний.

Президенты форума – академик РАН и РАМН, председатель Комитета Государственной думы РФ по науке и наукоемким технологиям Валерий Черешнев и президент Японского медицинского научного фонда, экс-министр здравоохранения и труда Японии Чикара Сакагучи.

Сопредседатели организационного комитета форума – ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова профессор Олег Янушевич и директор Института биомедицинской науки при Токийском университете профессор Кусуки Нишиока.

Основные направления форума:

- | | |
|---|---|
| 1. Иммунология. | 7. Гастроэнтерология. |
| 2. Ревматология. | 8. Инновационные малоинвазивные оперативные технологии. |
| 3. Кардиология. | 9. Клиническая социореабилитация. |
| 4. Молекулярная биология. | 10. Стоматология. |
| 5. Медицинская генетика. | 11. Клиническая психология и биометрические исследования. |
| 6. Инновационные технологии в медицине. | |

Технический оператор форума – ООО «Эксполайн» (тел.: +7 (985) 922-97-61).

Длительная терапия Алфлутопом: влияние на симптомы и качество жизни больных гонартрозом ранних стадий (5-летнее наблюдение)

Профессор М.С. Светлова

ГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»

Остеоартроз (ОА) (по международной классификации – остеоартрит) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характерным признаком которого является наличие деструктивных изменений в суставном хряще и субхондральной кости. В патологический процесс вовлекаются также околосуставные мышцы и связки, капсула сустава, синовиальная оболочка. Боль является ведущим симптомом ОА, в т. ч. и на ранних стадиях развития заболевания. Постоянный болевой синдром, функциональные нарушения оказывают отрицательное влияние на качество жизни (КЖ) больного, ограничивают его в повседневной и профессиональной деятельности [1–3].

Коленные суставы (КС) поражаются при ОА наиболее часто (около 10% населения старше 55 лет), при этом у 25% из них развиваются выраженные нарушения функциональной активности. Риск утраты трудоспособности в группе больных гонартрозом (ГА) сравним с риском в группе больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях у этих пациентов [4, 8].

Благодаря новейшим достижениям в изучении патогенеза ОА наметился определенный прогресс в лечении заболевания. Терапия ОА, назначенная на ранних стадиях патологического процесса, должна быть направлена на решение следующих задач: уменьшение боли и воспаления, снижение частоты обострений и поражения новых суставов, замедление прогрессирования и предотвращение инвалидности, улучшение качества жизни больного [1, 2, 5–7].

К препаратам, способным не только уменьшить болевой синдром, но и, возможно, замедлить прогрессирование ОА, относится **Алфлутоп** [10]. Алфлутоп – препарат, который может одновременно увеличивать синтез гиалуроновой кислоты и уменьшать ее деградацию путем снижения активности гиалуронидазы. С 1990-х гг. Алфлутоп обнаружил отчетливый эффект при ОА. Алфлутоп представляет собой биотехнологический препарат. Его основой является стерильный экстракт морских организмов, состоящий из аминокислот, пептидов, гликозаминогликанов и микроэлементов – ионов Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn. Помимо указанных свойств Алфлутоп стимулирует регенераторные процессы в суставном хряще, восстанавливает гомеостаз хондроцитов в поврежденном хряще, ингибирует образование супероксидных радикалов. Препарат способен уменьшать проявления вторичного синовита при ГА [10], поскольку на крупных молекулах гиалуроновой кислоты адсорбируются провоспалительные цитокины, инициирующие воспаление при данном заболевании. Алфлутоп широко применяется в современной медицинской практике, и его клинический эффект подтвержден многими меди-

цинскими учреждениями [9, 11–15]. Однако проведенные ранее исследования были краткосрочными.

Целью настоящего исследования было оценить влияние длительной (5-летнее наблюдение) терапии Алфлутопом на симптомы и показатели качества жизни у больных ГА на ранних стадиях (РГА).

Материал и методы

Обследовано 204 амбулаторных пациента с достоверным диагнозом «гонартроз», давших письменное согласие на участие в исследовании. Диагностика заболевания осуществлялась на основе критериев ГА Американской коллегии ревматологов [16]. При отсутствии рентгенологических критериев диагноз устанавливался на основании следующих признаков: сочетания клинических симптомов (боль механического характера, скованность в суставах <30 мин, ограничение функции) и выявленной при артростонографии неровности контура суставных поверхностей костей, образующих сустав. Рентгенологическая стадия ГА оценивалась по классификации Келлгрена–Лоуренса [17].

Критерии включения в исследование:

- длительность симптомов ГА не менее 2-х, но не более 36 мес.;

- 0, I, II рентгенологические стадии ГА;

- первичный ГА;

- отсутствие других заболеваний суставов.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой сопутствующей патологии, способной повлиять на результаты лабораторных исследований;

- применение препаратов симптоматического действия в течение 3 мес. до момента включения в исследование (в т. ч. внутрисуставное введение глюкокортикоидов).

Пациенты с ГА были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 64 пациента с РГА, которым с момента включения в исследование была начата терапия Алфлутопом: 51 (79,7%) женщина и 13 (20,3%) мужчин, средний возраст – 47,4±11,6 года, средняя длительность ГА – 11,5±6,7 мес. В соответствии с классификацией Келлгрена–Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 13 (20,8%) больных, I – у 32 (49,4%), II – у 19 (29,8%) исследованных. Характеристика больных основной группы представлена в таблице 1.

Алфлутоп вводился в суммарной дозе 30 мл на курс лечения. Использовалась комбинированная схема введения препарата: Алфлутоп вводился внутрисуставно, по 2 мл на 1 введение с интервалом 2–3 сут, по 5 инъекций в сустав, пораженный ГА, в сочетании с в/м введением по 1 мл (20 инъекций). Курсы Алфлутопа повторяли с

интервалом 6 мес. в течение 5 лет. При усилении болей в КС большим разрешался прием диклофенака 100 мг/сут.

Контрольную группу составили 140 пациентов с РГА, из них женщин – 107 (76,4%), мужчин – 33 (23,6%), средний возраст – 46,7±10,4 года, средняя длительность ГА – 11,7±5,9 мес. В соответствии с классификацией Келлгрена–Лоуренса 0 стадия ГА имела место у 29 (20,7%) больных, I – у 67 (47,9%), II – у 44 (31,4%) исследованных. Характеристика больных контрольной группы представлена в таблице 2.

Всем пациентам контрольной группы с момента включения в исследование был рекомендован прием диклофенака 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиолечения (магнито- и лазеротерапия). При достижении положительного эффекта лечения диклофенак принимался лишь при усилении болей в суставах в суточной дозе 100 мг.

На момент включения в исследование основная и контрольная группы были сопоставимы по параметрам суставного синдрома (табл. 3). На момент начала исследования 47 (74%) пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Оценка выраженности болевого синдрома, функциональной активности суставов на момент включения в исследование, а также в контрольные сроки наблюдения проводилась определением:

- суммарного альго-функционального индекса Лекена (ФИЛ) для ГА, в баллах [18];
- выраженности боли в суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), в мм;
- индексов WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) боли, скованности, функции и суммарного глобального, в мм по ВАШ [19].

Синовит диагностировался клинически, а также по результатам артросонографии суставов. Потребность в

НПВП определялась дозировкой диклофенака (мг/сут) для оценки влияния терапии на течение заболевания. КЖ больных оценивалось с использованием общего вопросника SF-36, который содержит 36 вопросов, 8 шкал. Опрос больных проводился при непосредственном контакте, без посторонней помощи ими заполнялась анкета. Ответы на вопросы с помощью специальных алгоритмов выражались в баллах от 0 до 100 (более высокому уровню КЖ соответствовал более высокий балл шкалы вопросника) [20, 21].

Дополнительно к вышеперечисленным методам исследования выполнялись ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, общий анализ мочи, клинический анализ крови, определялись уровни фибриногена, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина, мочевой кислоты, холестерина, общего белка, глюкозы, калия крови для оценки влияния длительной терапии Алфлутопом на функции жизненно важных органов и систем.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании через 6 мес. уже после первого курса терапии Алфлутопом была отмечена выраженная положительная динамика всех клинических показателей. Так, выраженность боли по ВАШ в покое и при ходьбе снизилась от исходных значений 36,12±13,23 мм и 55,41±13,25 мм до 20,55±8,45 мм и 34,67±12,89 мм соответственно (p<0,01). Достоверно отличались от исходных значения ФИЛ (исходно 9,62±3,82 балла), всех шкал индекса WOMAC (боли, скованности, функции, глобальный: исходно 168,65±54,13 мм, 45,74±12,44 мм, 564,72±148,75 мм, 728,64±170,55 мм), составив через 6 мес. после первого курса 5,12±3,44 балла, 118,98±43,87 мм, 25,76±12,65 мм, 387,99±129,65 мм, 533,98±154,43 мм соответственно (p<0,01).

В соответствии с протоколом исследования курсы Алфлутопом повторяли каждые 6 мес. Положительная динамика всех клинических показателей на фоне лечения препаратом сохранялась в течение всего срока наблюдения за больными. Достоверность различий выраженности боли по ВАШ, ФИЛ, индексу WOMAC с их исходными значениями сохранялись через 1, 2, 3 года. Так, ФИЛ составил 5,46±3,19, 6,75±3,75, 6,97±3,90 балла через 1, 2 и 3 года лечения соответственно (p<0,05). Индекс WOMAC глобальный, отражающий динамику боли, скованности, функции, составил 524,97±150,12 мм, 567,28±152,42 мм, 590,41±158,67 мм в вышеназванные сроки наблюдения (p<0,05). Через 5 лет лечения Алфлутопом положительный эффект терапии по-прежнему со-

Таблица 1. Характеристика больных основной группы

Показатели	Больные, n=64
Возраст, годы	47,4±11,6
Пол	
женщины	51/79,7
мужчины, абс/%	13/20,3
Продолжительность заболевания, мес.	11,5±6,7
Рентгенологическая стадия, абс/%	
0	13/20,8
I	32/49,4
II	19/29,8
Двусторонний ГА, абс/%	44/68,5
Синовит (+), абс/%	19/29,4

Таблица 2. Характеристика больных контрольной группы

Показатели	Больные, n=140
Возраст, годы	46,7±10,4
Пол	
женщины	107/76,4
мужчины, абс/%	33/23,6
Продолжительность заболевания, мес.	11,7±5,9
Рентгенологическая стадия, абс/%	
0	29/20,7
I	67/47,9
II	44/31,4
Двусторонний ГА, абс/%	89/63,6
Синовит (+), абс/%	36/25,7

Таблица 3. Клинические показатели больных основной и контрольной групп на момент начала исследования

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
ВАШ покоя, мм	36,12±13,23	32,71±8,11
ВАШ ходьбы, мм	55,41±13,25	54,76±11,93
ФИЛ, баллы	9,62±3,82	9,89±3,11
WOMAC боли, мм	168,65±54,13	168,94±51,03
WOMAC скованности, мм	45,74±12,44	48,16±12,22
WOMAC функции, мм	564,72±148,75	568,71±154,13
WOMAC глобальный, мм	728,64±170,55	776,95±189,05
Окружность КС, см	39,35±1,22	38,52±1,21
Потребность в НПВП, мг/сут	50,86±48,32	50,00±49,25

хранялся, однако при этом достоверными по сравнению с исходными были различия WOMAC боли и WOMAC глобального через 5 лет наблюдения ($145,67 \pm 36,12$ мм и $609,32 \pm 167,22$ мм соответственно, $p < 0,05$).

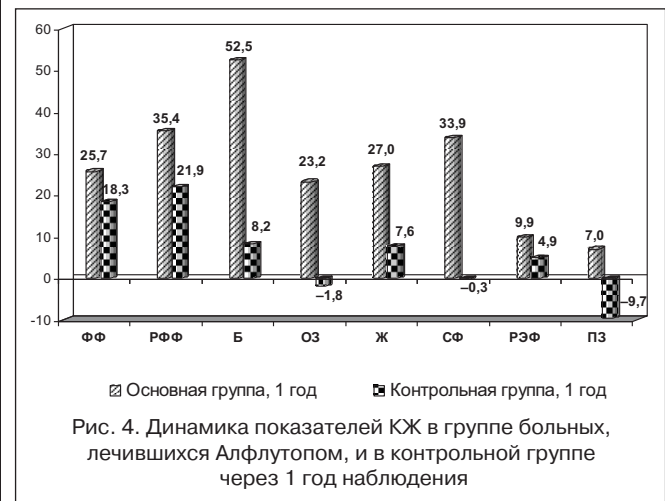
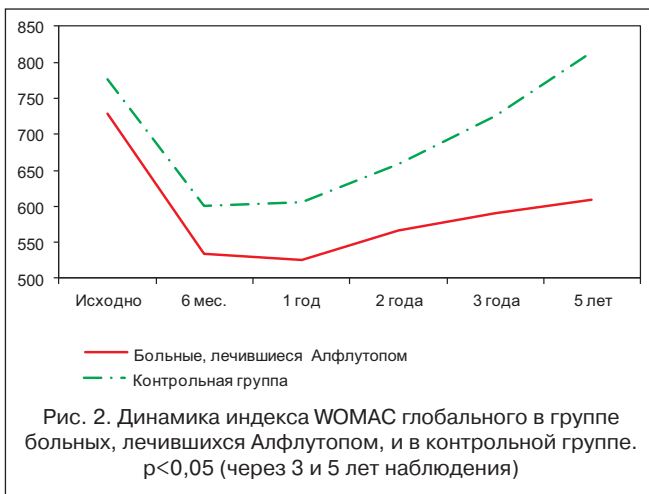
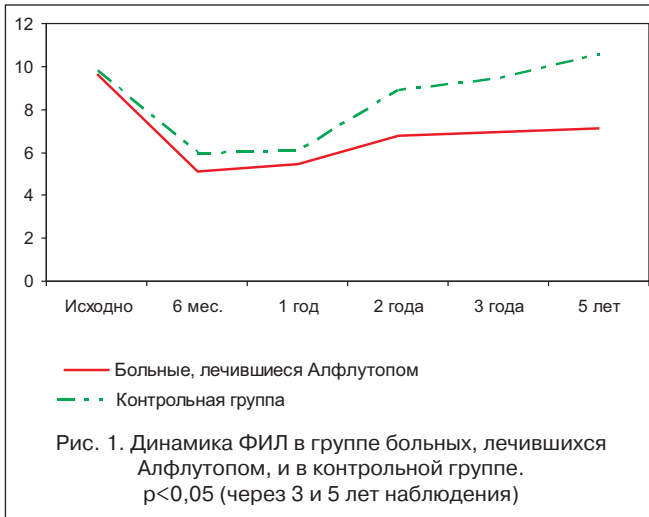
На фоне лечения Алфлутопом значительно снизилась потребность пациентов в НПВП, которая достоверно отличалась от исходной на всех сроках наблюдения за больными. После 6 мес. лечения 13 (21%) пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП, через 1 год – 16 (25%), через 2 года – 15 (23,5%), через 3 года – 14 (22,7%), через 5 лет – 12 (19,9%) больных.

В контрольной группе также наблюдалась положительная динамика всех клинических показателей через

6 мес., 1, 2 и 3 года наблюдения. Однако уже через 2 года наблюдения достоверность различий с исходным значением сохранялась лишь для выраженности боли по ВАШ, через 3 года значения всех клинических показателей приблизились к исходным. Через 5 лет лечения в контрольной группе была отмечена отрицательная динамика как выраженности боли по ВАШ, ФИЛ, так и всех составляющих индекса WOMAC. Уже через 3 года терапии пациенты контрольной группы принимали НПВП в тех же дозах, что и на момент включения в исследование, а через 5 лет суточные дозы НПВП превышали исходные.

При сравнении основной и контрольной групп выявлена достоверность различий выраженности боли по ВАШ при ходьбе через 3 и 5 лет наблюдения ($37,52 \pm 12,84$ мм и $51,25 \pm 13,01$ мм через 3 года, $41,20 \pm 12,41$ мм и $59,75 \pm 13,76$ мм через 5 лет соответственно, $p < 0,05$), ФИЛ через 2, 3 и 5 лет ($6,75 \pm 3,75$ балла и $8,90 \pm 3,54$ балла через 2 года, $6,97 \pm 3,90$ балла и $9,45 \pm 3,20$ балла через 3 года, $7,11 \pm 3,54$ балла и $10,54 \pm 3,97$ балла через 5 лет соответственно, $p < 0,05$) и индекса WOMAC глобального через 2, 3 и 5 лет ($567,28 \pm 152,42$ мм и $658,24 \pm 172,30$ мм через 2 года, $590,41 \pm 158,67$ мм и $725,27 \pm 178,75$ мм через 3 года, $609,32 \pm 167,22$ мм и $814,16 \pm 168,91$ мм через 5 лет соответственно, $p < 0,05$). Динамика клинических показателей больных контрольной группы, лечившихся Алфлутопом, представлена на рисунках 1 и 2.

Положительные результаты терапии были достигнуты на фоне лечения препаратом через 6 мес. наблюдения у 96% пациентов, через 1 год – у 95,8%, через 2 года – у 94,3%, через 3 года – у 89,1%, через 5 лет – у



75,7% больных. Данные о проценте положительных результатов у больных основной группы на фоне длительной терапии Алфлутопом и в контроле в различные сроки наблюдения приведены на рисунке 3.

Таким образом, длительная терапия данным лекарственным средством (повторные курсы на протяжении 5 лет), назначенная на ранних стадиях процесса, оказала положительное влияние на симптомы ГА (боль, скованность, функциональные нарушения). Положительный эффект терапии сохранялся на всех сроках наблюдения за больными. Наилучшие результаты лечения были достигнуты в первые 3 года терапии. У больных с 0 и I рентгенологическими стадиями ГА эффективность повторных курсов была более высокой, чем у пациентов со II стадией процесса (на момент начала лечения) на всех сроках наблюдения.

Боль, функциональные нарушения оказывают отрицательное влияние на физическое, психическое и эмоциональное функционирование (ЭФ) больного. В этой связи терапия, назначенная на ранних стадиях заболевания, должна быть направлена на уменьшение симптомов болезни, предупреждение прогрессирования патологического процесса, а значит, на улучшение КЖ пациентов.

В проведенном исследовании на фоне длительной терапии Алфлутопом отмечен рост показателей КЖ больных, сохранявшийся на всех сроках наблюдения. Выявлен рост физического функционирования (ФФ), достигшего своих максимальных значений через 2 года лечения. Через 1 год терапии показатель ФФ вырос на 25,7%, через 5 лет – на 23,1% ($p < 0,05$). Ролевое ФФ (РФФ) через 1 год наблюдения было выше исходного значения на 35,5%, через 5 лет – на 28,2%, максимальное значение этого показателя отмечено через 1 год от начала лечения ($p < 0,05$).

Наиболее выраженный рост по сравнению с исходным значением отмечен для боли. Через 1 год наблюдения этот показатель вырос на 52,5%, а через 5 лет был все еще выше исходного значения на 33,9% ($p < 0,01$). Более скромные тенденции роста были выявлены для общего здоровья (ОЗ), жизнеспособности (Ж), ролевого ЭФ (РЭФ) и психического здоровья (ПЗ).

Так, показатель ОЗ вырос по сравнению с исходным значением на 23,2% через 1 год и на 14% – через 5 лет, Ж – на 27 и 18% через 1 год и 5 лет лечения Алфлутопом соответственно ($p < 0,05$). Наименее выраженный рост был отмечен для РЭФ и ПЗ. Показатель РЭФ через 1 год лишь на 9,9% был выше исходного значения, а через 5 лет – на 11,1%. ПЗ улучшилось через 1 год на 7%, а через 5 лет – на 0,12% по сравнению с исходными значениями. Показатель социального функционирования (СФ) вырос на 33,9% через 1 год лечения, достигнув при этом своих максимальных значений ($p < 0,05$). Через 5 лет наблюдения СФ было выше исходного уровня на 13,9%.

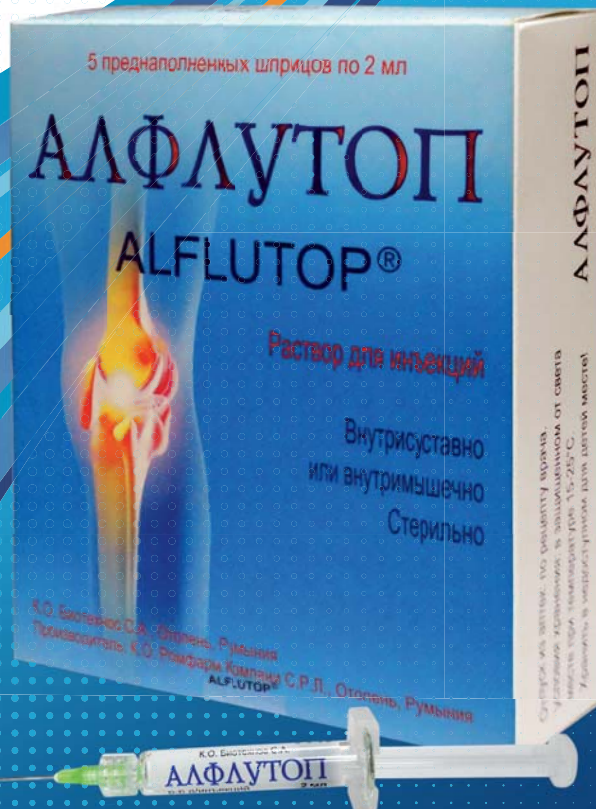
Необходимо отметить, что наилучшие результаты были достигнуты в отношении показателей КЖ, связан-

АЛФЛУТОП

**в ампулах: 1 мл № 10
2 мл № 5**

**в преднаполненных шприцах для в/с введения:
2 мл № 5 (новая форма выпуска)**

единственный оригинальный инъекционный хондропротектор с доказанной эффективностью (симптом-модифицирующего и структурно-модифицирующего действия) в 2-х летнем, многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании.



ROMPHARM COMPANY

ных с выраженностью симптомов ГА, на которые Алфлутоп оказал положительное влияние.

Положительная динамика показателей КЖ отмечена в контрольной группе через 6 мес. и 1 год лечения: статистически достоверными были ФФ и РФФ (рост на 18,3 и 21,9% через 1 год наблюдения соответственно, $p < 0,05$).

Динамика показателей КЖ в основной группе на фоне лечения Алфлутопом и контрольной группе через 1 год и 5 лет терапии представлена на рисунках 4 и 5.

Необходимо отметить, что длительное лечение Алфлутопом было без побочных эффектов и не оказало отрицательного влияния на функции жизненно важных органов и систем.

Таким образом, длительное лечение Алфлутопом больных ГА, начатое на ранних стадиях патологического процесса, оказывает положительное влияние на симптомы заболевания (боль, скованность, нарушение функции суставов), улучшает КЖ пациентов. Лечение данным препаратом безопасно, хорошо переносится больными, может применяться в комплексной терапии ОА.

Литература

1. Алексеева Л.И. Терапия остеоартроза с позиций доказательной медицины // Consilium Medicum (экстравыпуск). 2007. № 8. С. 14.
2. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // РМЖ. 2003. № 4. С. 85–88.
3. Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе // Научно-практич. ревматология. 2000. № 2. С. 36–45.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Киев: МОРИОН, 2003.
5. Бадюкин В.В. Современная терапия остеоартроза // Леч. врач. 2001. № 8. С. 55–56.
6. Насонова В.А. Фармакотерапия остеоартроза // Леч. врач. 2004. № 7. С. 22–24.

7. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // Consilium Medicum. 2000. Т. 2. № 6. С. 61–64.
8. Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема // РМЖ. 2005. Т. 13. № 24. С. 1627–1631.
9. Гроппа Л., Мынзату И., Карасова М. и др. Эффективность алфлутона у больных деформирующим остеоартрозом // Клинич. ревматология. 1995. № 3. С. 20–22.
10. НПЖ «Ревматология». 2013. 51 (5).
11. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутона в лечении остеоартроза // Клинич. ревматология. 1996. № 4. С. 40–43.
12. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутон в лечении остеоартроза // Клинич. ревматология. 2001. № 2. С. 51–53.
13. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. Алфлутон в терапии остеоартроза // Научно-практич. ревматология. 2004. № 3. С. 52–54.
14. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения алфлутона в клинической практике // Научно-практич. ревматология. 2005. № 5. С. 64–66.
15. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутон у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата // Научно-практич. ревматология. 2013, 51 (5), С. 7.
16. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee // Arthritis Rheum. 1986. № 29. P. 1039–1049.
17. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 1957. № 16. P. 494–501.
18. Lequesne M., Samson M., Gerard P., Mery C. Pain-function indices for the follow-up of osteoarthritis of the hip and the knee // Rev. Rheum. Mal. Osteoartic. 1990. № 57 (9pt2). P. 32–36.
19. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // J. Rheumatol. 1998. № 15. P. 1833–1840.
20. Mc Horney C.A., Ware J.E., Raczek E.A. The MOS 36 – Item short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs // Med. Care. 1993. № 31. P. 247–263.
21. Сизова Л.В. Оценка качества жизни в современной медицине // Научно-практич. ревматология. 2003. № 2. С. 38–46.

www.RMJ.ru

The screenshot shows the website interface for **www.RMJ.ru**. At the top, there is a search bar and navigation links like 'Главная', 'Подписка', 'Контакты', 'Форум', 'Карты номеров', and 'Карты сайта'. The main content area is divided into several sections:

- Текущий номер:** 02 октября 2013 г., № 23.
- Акушерство. Гинекология:** Article about actual topics in obstetrics and gynecology, including pharmacological strategies for premenstrual syndrome and treatment of postpartum complications.
- Педиатрия:** Article about the treatment of children with various respiratory viral infections (ORVI) and their complications, including a differentiated approach to cough therapy.
- Подписка на рассылку новостей:** A form to enter name and email for receiving newsletters.
- Последние темы форума:** A list of forum topics such as 'Помогите найти статью...', 'Уважаемые форумчане!', and 'Роль фермента малаксия в патогенезе метаболического синдрома'.
- Новости:** A section for news, dated 13.10.2010, mentioning the availability of the 19th issue of 2010.
- Опрос:** A poll asking for the quality of articles on diagnostic diseases, with options: 'Отлично', 'Хорошо', 'Удовлетворительно', and 'Неудовлетворительно'.

At the bottom, there is a footer with contact information: 'Телефон редакции: (495) 345-09-80', 'Факс: (495) 267-31-35', 'E-mail: redakcja@rmj.ru', and a copyright notice for '© 2006-2010 "Русский Медицинский Журнал"'.

Применение нимесулида в комплексном лечении остеоартроза коленных суставов

А.Э. Пихлак¹, А.В. Гаркави², И.И. Чурсинова¹, В.А. Логачев¹,
Н.А. Мутьева¹, О.Н. Казбекова³, А.М. Носовский⁴

¹ ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

³ АНО «Артрологическая больница НПО СКАЛ», Москва

⁴ ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва

Остеоартроз (ОА) – распространенное заболевание, поражающее до 20% населения земного шара, причем значительное число больных – лица трудоспособного возраста [1]. Этим обусловлена большая социальная и экономическая значимость поисков оптимальных путей лечения данной патологии.

Развитие артрологии в последние годы шло преимущественно по пути создания и совершенствования методик оперативного лечения, среди которых ведущее место занимают артроскопия и эндопротезирование [2]. Однако в любом случае пациенты получают медикаментозную терапию и прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), причем нередко самостоятельно – из-за кажущейся простоты и доступности этих средств. Достижимый (особенно в начальных стадиях заболевания) обезболивающий эффект позволяет пациентам достаточно долго не обращаться к врачу, занимаясь самолечением бессистемно и эпизодически (как правило, при обострении болей). Но и визит к врачу существенно не меняет направления лечения, т. к. НПВП остаются «золотым стандартом» консервативной терапии ОА. В то же время длительный прием НПВП далеко не безопасен ввиду ряда нежелательных побочных эффектов, главным из которых является отрицательное воздействие данных препаратов на ЖКТ [3, 4]. Учитывая вышеизложенное, необходимо минимизировать как общую дозу НПВП, так и продолжительность курса их приема за счет применения дополнительных методик, усиливающих лечебный эффект и влияющих на различные патогенетические механизмы развития заболевания.

В реальной жизни пациентам наряду с НПВП, согласно принятым медицинским стандартам, назначают физиотерапию, лечебную физкультуру, массаж, препараты гиалуроновой кислоты и др. [5, 6]. Влияние этих методов на течение патологического процесса остается недостаточно изученным, т. к. имеющаяся литература, как правило, не рассматривает такое комплексное воздействие и анализирует лишь результаты монотерапии, без учета симультантных методов воздействия.

Важность комплексного подхода в лечении ОА признается и экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR). Однако эксперты EULAR в то же время отмечают, что любой из методов лечения (от оперативного до санаторно-курортного) имеет свои риски и побочные эффекты. Так, по мнению экспертов EULAR, прием НПВП почти не отличается по степени риска от оперативных методов (эндопротезирование, трансплантация хряща, артроскопия). Среди консервативных методов после приема НПВП и опиоидных анальгетиков наибольший риск представляют внутрисуставные введения

препаратов (глюкокортикостероиды, гиалуроновая кислота и др.) [7, 8].

Поэтому при изучении эффекта комплексной терапии необходимо учитывать совокупность как положительных, так и отрицательных эффектов лечения.

Цель исследования – оценка результатов комплексного консервативного лечения пациентов с гонартрозом с применением нимесулида.

Критерии включения:

– пациенты от 40 лет с верифицированным диагнозом ОА коленного сустава по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR);

– рентгенологические изменения, соответствующие I–III стадиям по Kellgren;

– болевой синдром не менее 40 баллов по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Критериями исключения явились: наличие обострения язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), данные о состоявшихся желудочно-кишечных кровотечениях, злокачественные новообразования, неконтролируемая гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность, патология кроветворных органов, сахарный диабет 1-го типа, гиперчувствительность к препаратам НПВП, беременность и лактация, алкогольная и наркотическая зависимость, нарушения функции печени и почек.

Материал и методы

На первом визите проводили клинико-лабораторное и инструментальное исследование, определяя критерии включения и назначая соответствующий курс лечения. Полученные результаты фиксировались в электронной базе данных.

На втором и третьем визитах оценивались эффективность и переносимость проводимой терапии.

На четвертом, заключительном визите проводились клиническое, лабораторное, инструментальное обследование и комплексная оценка эффективности и переносимости проводимого лечения.

В качестве НПВП использовали селективный ингибитор циклооксигеназы-2 **Найз**[®] как самый распространенный в России препарат этой группы. Он обладает достаточно высоким лечебным эффектом и вместе с тем сравнительно низкой степенью развития нежелательных явлений [9, 10].

В динамике оценивали интенсивность боли (в покое и при движении в баллах по ВАШ и шкале вербальной оценки (ШВО)), а также индексы Лекена и WOMAC.

Анальгетический эффект считали хорошим при первом синдроме в покое не выше 10 баллов по ВАШ, удовлетворительным – от 10 до 30 баллов и неудовле-

Результаты исследования и их обсуждение

Перед началом лечения средние значения интенсивности боли в баллах по ВАШ составили $71,8 \pm 1,2$ при движении и $35,0 \pm 1,7$ в покое, индекс Лекена – $16,6 \pm 1,1$, что свидетельствовало о тяжелом течении заболевания, приводящем к существенному снижению качества жизни.

В процессе лечения во всех группах была отмечена положительная динамика, выразившаяся в снижении болевого синдрома и улучшении показателей оценочных шкал.

Если к началу лечения сильную боль при движении отмечали 62,7% пациентов, то к концу наблюдения у 63,3% пациентов боль или полностью была купирована, или оценивалась как слабая. Сильную или умеренную боль в покое отмечали к началу лечения 59,0% пациентов, к концу наблюдения сильной боли не было ни у кого, а умеренную отмечали 8,7% больных (рис. 1). Средние значения исследуемых показателей во всех группах наблюдения также показали отчетливую положительную динамику (табл. 1).

В 5-й группе, учитывая небольшое число наблюдений, полученные различия нельзя считать достоверными, в связи с чем мы в дальнейшем не проводили их сравнения с другими группами.

Из таблицы 1 видно, что в ходе лечения снижение средних показателей болевого синдрома было наиболее выражено для боли в покое, при этом в группах эта динамика несколько отличалась. Так, во 2-й группе наблюдения, где не проводили физиотерапию, ожидалась менее выраженная положительная динамика, однако на общий средний показатель в группе существенно повлияли те 8 пациентов, которые ранее не принимали НПВП: у них средний показатель боли в покое улучшился на 71,5%, а при движении – на 65,2%. В 3-й группе динамика была хуже за счет выраженной мышечной гипотрофии, компенсировать которую с помощью массажа и лечебной физкультуры за 3 нед. было сложно; эти пациенты требуют более длительного курса реабилитации. В 4-й группе динамика сопоставима с таковой в 1-й группе: несмотря на то, что у этих пациентов к началу наблюдения отмечена выраженная воспалительная реакция, внутрисуставное введение гормонов обеспечило хороший анальгетический эффект (рис. 2).

Сравнительная оценка динамики изменений средних значений функциональных индексов показала, что во всех группах показатели удалось улучшить более чем на 25%. Однако наилучший результат достигнут на фоне применения БК (1-я группа) (рис. 3).

Общий результат лечения был оценен врачом как хороший у 130 пациентов (79,8%), как удовлетворительный – у 29 (17,8%), и только в 4 (2,4%) наблюдениях паци-

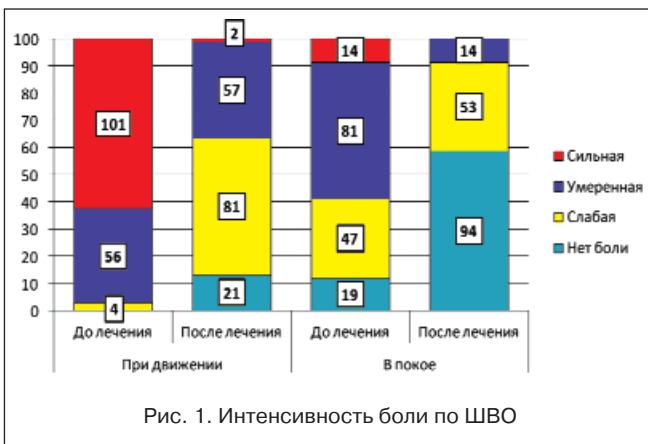


Рис. 1. Интенсивность боли по ШВО

Найз®

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

100.000.000*

упаковок препарата

**Доверие,
основанное
на опыте**



* Продажи бренда Найз за период I квартал 2002 – IV квартал 2012. Количество указано в упаковках. Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг розничных продаж ЛС в России.

енты не отметили существенного снижения боли и улучшения функции: 2 пациента из 2-й группы (были выведены из исследования на начальном этапе из-за отсутствия обезболивающего эффекта) и 2 – из 3-й группы.

Переносимость лечения определяли на основе клинико-лабораторных показателей. Из 161 пациента, которым проведен весь назначенный комплекс лечения, хорошая переносимость (полное отсутствие нежелательных эффектов) отмечена в 151 случае, а удовлетворительная (нежелательные эффекты незначительны, быстро купировались и не привели к необходимости прервать или существенно скорректировать процесс лечения) – у 10 человек. К таким незначительным эффектам относились: изжога (у 5 пациентов); тошнота (у 2-х), боли в эпигастральной области (у 2-х), головокружение (у 1-го). Данные симптомы не потребовали отмены препарата и исчезли самостоятельно.

Анализ биохимических показателей крови показал, что уровень билирубина превысил границу нормы у 6 (3,7%) пациентов, АЛТ – у 11 (6,8%), АСТ – у 8 (5,0 %). В целом повышение вышеперечисленных биохимических показателей выявлено у 18 (11,2%) человек. Однако во всех этих случаях превышение не было значительным: его средние значения составили для билирубина 2,0 мкмоль/л, для АЛТ – 7 Ед/л и для АСТ – 11 Ед/л, что не требовало отмены препарата. Таким образом, существенных изменений биохимических показателей крови, свидетельствовавших о нежелательных эффектах препарата на печень, в ходе лечения не выявлено.

Помимо этого, нами наблюдались еще 16 пациентов, у которых нежелательные явления были клинически достаточно выражены, что привело к прекращению лечения и исключению этих пациентов из основного исследования.

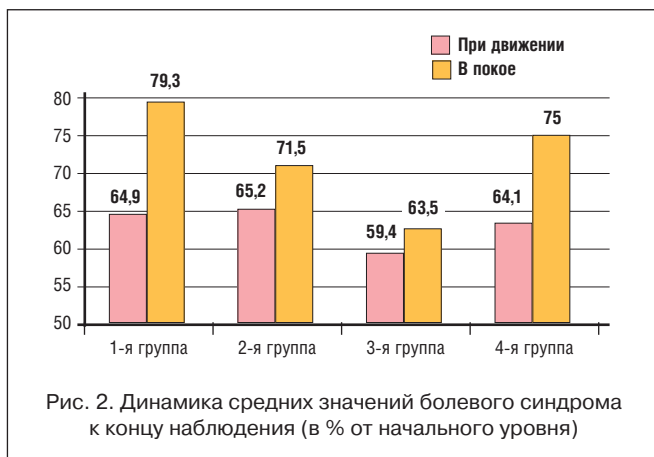


Рис. 2. Динамика средних значений болевого синдрома к концу наблюдения (в % от начального уровня)

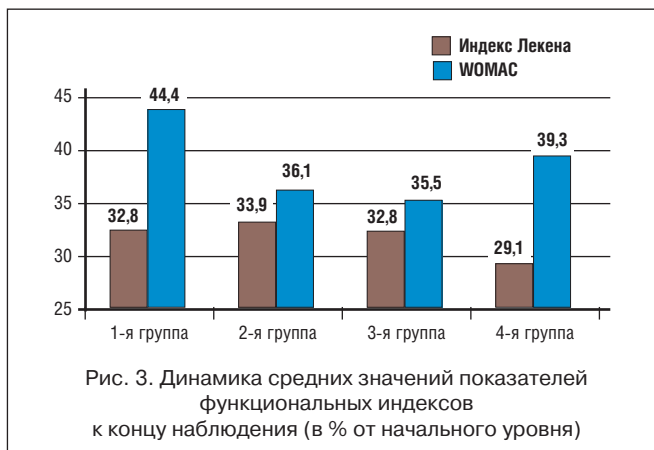


Рис. 3. Динамика средних значений показателей функциональных индексов к концу наблюдения (в % от начального уровня)

Мы проанализировали эти нежелательные эффекты. У 6 пациентов, имевших в анамнезе хронический гастрит, в процессе лечения возникли боли в эпигастральной области, вследствие чего прием нимесулида был прекращен, назначено или продолжено лечение омепразолом. На 2–3 сут после этого боли в эпигастральной области купировались, однако вновь нимесулид уже не назначали. У 5 пациентов отмечены отеки лица, верхних и нижних конечностей, которые исчезли на 2–4 сут после отмены препарата. У 2 пациентов отмечены эпизоды повышения АД (в анамнезе – артериальная гипертензия в течение многих лет). Прием препарата был отменен, проведена гипотензивная терапия. У 2 пациентов возник приступ мерцания предсердий (у одного на 8-й день, у другого – на 10-й день), они были переведены в кардиологическое отделение, где приступ был купирован. У 1 пациента на 3-й день лечения появилась кожная сыпь на ногах. Нимесулид был отменен, назначен антигистаминный препарат. На следующий день сыпь исчезла.

Таким образом, вышеописанные нежелательные явления, послужившие причиной отмены препарата, в дальнейшем в короткие сроки прошли.

Выводы

1. Консервативное лечение ОА коленных суставов следует проводить комплексно, одновременно сочетая несколько методов воздействия.

2. Лечебный комплекс должен подбираться с учетом индивидуальных особенностей пациента и тяжести патологии.

3. Реализация индивидуально сформированных лечебных комплексов позволяет добиться у пациентов с различными клиническими проявлениями гонартроза сходных результатов, расцениваемых как хорошие в 79,8% случаев.

4. Клинический и лабораторный контроль при использовании препарата Найз® позволяет избежать нежелательных побочных эффектов и сделать процесс лечения эффективным и безопасным.

Литература

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М., 2005.
2. Гаркави А.В., Тарбушкин А.А., Гаркави Д.А., Пихлак А.Э. Определение лечебной тактики в лечении гонартрозов // РМЖ. 2013. № 6. С. 21–25.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Корешков Г.Г. НПВП–индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции // Научно-практическая ревматология. 2003. № 5. С. 76–78.
4. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и соавт. Применение НПВП. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2009.
5. Меньшикова И.В. Современные подходы к диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава: Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2010.
6. Пихлак А.Э., Гаркави А.В., Логачев В.А., Терешенков В.П. Остеоартроз: клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013.
7. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases Editor Johannes WJ Bijlsma. Osteoarthritis treatment. 2012. P. 749–768.
8. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task Force of the Standing Committee for International Clinical studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT).
9. Бадюкин В.В. Применение нимесулида в ревматологической практике // Фарматека. 2006. № 6. С. 32–36.
10. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // Consilium medicum. 2007. № 9. С. 60–64.
11. Tan H.H., Ong W.M., Lai S.H. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure // Singapore. Med. J. 2007. Vol. 48 (6). P. 582–585.
12. Traversa G., Bianchi C., DaCas R. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal antiinflammatory drugs // BMJ. 2003. Vol. 327. P. 18–27.
13. O'Connor N., Dargan P.I., Jones A.L. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs // Q. J. Med. 2003. Vol. 96. P. 787–791.

934
ВЗМАХА

853
ПОДЪЕМА

145
ПОВОРОТОВ

**ЖИВИТЕ
БЕЗ БОЛИ!**

Гель от боли в спине, мышцах и суставах



www.nisegel.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Место миорелаксантов в лечении болевого синдрома

Д.м.н. М.Л. Максимов

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

Болевой синдром – один из основных компонентов защитной системы организма. Боль – важнейший сигнал о повреждении ткани и развитии патологического процесса. Многие острые и хронические заболевания, медицинские вмешательства и травмы сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [1]. Ощущение боли формирует целый комплекс защитных реакций, направленных на устранение повреждения [2]. Острая (преходящая) боль обусловлена острым заболеванием, травмой и прекращается по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, продолжается от 1–3 мес. до многих лет [3]. Хроническая боль – это больше, чем физический симптом. Ее постоянное присутствие имеет множество проявлений, включая поглощенность пациента болью, ограничение личной, социальной и профессиональной деятельности, аффективные расстройства, использование большого количества медикаментов и частое обращение за медицинской помощью, когда в целом человек сживается с «ролью больного» [4, 5].

В клинической и амбулаторной практике при болевом синдроме чаще всего используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие обезболивающим действием, которое сочетается с противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. Анальгетическое действие данных средств, так же как и всех НПВП, обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) и снижением продукции простагландинов E2 и F2, повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. Более выраженным анальгетическим, чем противовоспалительным эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в ЦНС, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности [6, 7].

В мировой медицинской литературе представлено огромное количество данных о побочных эффектах терапии НПВП. У 30–40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспептические расстройства, у 10–20% – эрозии и язвы желудка, двенадцатиперстной, тонкой, а иногда и толстой кишки, у 2–5% – кровотечения и перфорации. Причем гастро- и энтеротоксичность могут иметь место при любом пути введения НПВП. Также отмечают нефро-, гепато- и гемотоксичность некоторых НПВП [6–9].

Снизить вероятность развития и выраженность проявления нежелательных лекарственных реакций при назначении НПВП, а также повысить эффективность проводимой терапии возможно при комбинированном подходе к лечению болевого синдрома. Это позволяет сократить дозы противовоспалительных препаратов и сроки их назначения [6–9].

В патогенезе болей различной локализации (мышечно-тонические боли в спине вследствие остеохондроза или спондилоартроза, миофасциальный синдром, головная боль напряжения (ГБН) и др.) часто можно отметить мышечно-спастический компонент. Боль, обусловленная мышечно-тоническим и/или миофасциальным болевым синдромом, очень часто является основной причиной обращения пациента к врачу. Нередко болевые синдромы становятся причиной ограничения и даже утраты трудоспособности. В этой связи важно заметить, что при адекватной и своевременной терапии болевой синдром может довольно быстро купироваться. Врачебная тактика при лечении подобных пациентов заключается, с одной стороны, в ослаблении боли и в стремлении к как можно более быстрому возвращению пациента к активному образу жизни и, с другой стороны, в предупреждении повторных обострений и хронического течения болевого синдрома [7, 10–13].

Применение **миорелаксантов** обосновано признанием важной роли мышечного спазма в патогенезе боли в нижней части спины. Доказано, что при острой поясничной боли добавление к стандартной терапии (НПВП) миорелаксантов приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника. Боль различного генеза (вследствие поражения межпозвоковых дисков, фасеточных суставов позвоночника, самих мышц и других причин) повышает активность двигательных нейронов спинного мозга, что приводит к мышечному спазму, который, в свою очередь, играет значительную роль в под-



Рис. 1. Порочный круг мышечно-тонического болевого синдрома

держании самой боли. Патогенез возникновения хронических болевых мышечно-тонических синдромов обусловлен механизмом порочного круга: боль и напряжение мышц – перевозбуждение спинальных нейронов (вставочных и мотонейронов) – напряжение мышц и изменение позы – еще большее усиление боли. При этом ухудшается кровоснабжение мышц, повышается концентрация медиаторов боли, раздражаются болевые рецепторы в спазмированной мышце. Миорелаксанты разрывают порочный круг «боль → мышечный спазм → боль» и вследствие этого способны ускорять процесс выздоровления (рис. 1) [10, 11, 14].

Большое значение в патогенезе болевых мышечно-тонических синдромов имеют вставочные спинальные нейроны. Их состояние определяется влиянием нисходящих супраспинальных путей, среди которых особое место принадлежит структурам среднего и продолговатого мозга. Регуляция проведения ноцицептивных стимулов на спинальном уровне осуществляется при участии супраспинальных адренергических структур. Ингибирующее действие тормозящих спинальных нейронов реализуется с участием различных нейромедиаторных систем (глутаматергической, ГАМК-ергической*, адренергической и др.). Именно с этими структурами связано действие большинства миорелаксирующих препаратов. Наиболее важные положительные эффекты миорелаксантов: уменьшение боли, снижение болезненного мышечного напряжения, улучшение двигательной активности, уменьшение дозы обезболивающих препаратов, в т. ч. НПВП. Лечение миорелаксантами начинают с обычной терапевтической дозы и продолжают при наличии болевого синдрома; как правило, курс лечения составляет несколько недель. Для лечения острых болей в нижней части спины в качестве эффективных миорелаксантов применяются тизанидин, дантролен, диазепам, баклофен, толперизон и др. [7, 10, 14].

Эффективным препаратом для лечения миофасциальных болевых синдромов, мышечно-тонических синдромов и спастичности различного генеза является релаксант скелетной мускулатуры центрального действия, агонист α_2 -адренергических рецепторов тизанидин (**Сирдалуд**, «Новartis Фарма АГ», Швейцария). В основе патогенетического действия препарата лежит комплексный механизм: сочетание миорелаксантного, уменьшающего болевой поток из перикраниальных мышц, и центрального умеренно выраженного анальгезирующего эффекта.

По механизму своего действия и особенностям применения он выгодно отличается от других миорелаксантов, поскольку обладает и миорелаксирующим, и анальгезирующим действием. Обезболивающий эффект препарата при болевых мышечно-тонических синдромах обусловлен как расслаблением патологически напряженных мышц, так и непосредственным антиноцицептивным действием, которое реализуется на спинальном и супраспинальном уровнях и связано с адренергической активностью препарата. Тизанидин, угнетая стимуляцию NMDA-рецепторов, блокирует механизм, отвечающий за избыточный мышечный тонус; подавляя полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга, угнетает высвобождение возбуждающих аминокислот и активирует глицин, снижающий возбудимость интернейронов спинного мозга. В результате снижается мышечный тонус. Тизанидин обладает и непосредственным, не связанным со снижением мышеч-

* ГАМК – γ -аминомасляная кислота.

Сирдалуд® – наиболее предпочтительный миорелаксант для комбинации с НПВП^{1,3}



✓ Усиливает действие НПВП^{4,7,8}

✓ Обеспечивает гастропротективный эффект^{2,3,5}



Краткое описание

Сирдалуд® (SIRDALUD®)
Сирдалуд® МР (SIRDALUD® MR)
Регистрационный номер:
(П) N012947/01 от 03.08.2010, ЛС-002605 от 04.11.2011
Лекарственная форма. Сирдалуд®. Таблетки (1 таблетка содержит 2 или 4 мг тизанидина в форме гидрохлорида).
Сирдалуд® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением (1 капсула содержит 6 мг тизанидина в форме гидрохлорида).
Показания. Сирдалуд® и Сирдалуд® МР. Спастика скелетных мышц при неврологических заболеваниях, например, при транзиторной ишемической атак, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушенной мозговой кровообращения и детском церебральном параличе (пациенты старше 18 лет).
Сирдалуд®. Болезненный мышечный спазм, связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (шейный и поясничный синдромы), а также возникающий после хирургического вмешательства, например, по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеогенного тазобедренного сустава.
Сирдалуд® МР. Болезненный мышечный спазм.
Сирдалуд®: от 2 до 4 мг 3 раза в сутки.
Спастика скелетных мышц, вызванная неврологическими заболеваниями: Сирдалуд®: начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до достижения оптимального терапевтического эффекта (12–24 мг в сутки). Не следует превышать суточную дозу 36 мг. Сирдалуд® МР: начальная доза составляет 6 мг в сутки; при необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать – на 6 мг с интервалами 3–4 дня до максимальной – 24 мг/сут.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата. Выраженные нарушения функции печени. Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин.
Предостережения. При применении тизанидина возможно развитие выраженного снижения АД (в отдельных случаях вплоть до коллапса и потери сознания). Не следует резко отменять тизанидин, дозу препарата снижают постепенно. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Сирдалуда с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цисларид, амилоридин, азитролимид).
Необходимо проводить контроль функции печени у больных, получающих тизанидин в суточной дозе 12 мг и выше. При наличии клинических признаков нарушения функции печени, а также при стойком повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови (выше верхней границы нормы в 3 раза и более), применение тизанидина следует прекратить. Соблюдать осторожность у больных с нарушениями функции почек, а также у пациентов в возрасте старше 65 лет. Не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет. Тизанидин может применяться в период беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При развитии головокружения или снижения АД на фоне терапии тизанидином следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами.
Сирдалуд®. Не рекомендуется пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, тяжелая лактазная недостаточность, мальабсорбция глюкозы-галактозы.
Взаимодействие. Не рекомендуется одновременное применение с мощными ингибиторами CYP1A2, такими как некоторые антиаритмические средства (амидарон, мексилетин, пропафенон), химиотерапевтические препараты (рифампицин, никотиноил, алкалоиды), другими агонистами альфа₂-адренергических рецепторов.
Побочное действие. При приеме в малых дозах, рекомендуемых для облегчения болезненного мышечного спазма: сонливость, утомляемость, головокружение, сухость

во рту, тошнота, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение АД. При приеме более высоких доз, рекомендуемых для лечения спастичности, могут также наблюдаться: мышечная слабость, бессонница, расстройство сна, галлюцинации, снижение артериального давления, брадикардия, гепатит и печеночная недостаточность. Побочные реакции, наблюдавшиеся в пострегистрационном периоде: галлюцинации, спутанность сознания, головокружение, обморочное состояние, затуманивание зрения, гепатит, печеночная недостаточность, астма. При резкой отмене терапии тизанидином отмечалось развитие тахикардии и повышение АД. В отдельных случаях может привести к острой нарушению мозгового кровообращения. Формы выпуска. Сирдалуд®. Таблетки 2 мг по 30 шт. в упаковке. Таблетки 4 мг по 30 шт. в упаковке. Сирдалуд® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг по 10, 20 и 30 капсул в упаковке. Применение для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. Сирдалуд®, НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС САГЛК ГИДА РЕ ИРММ КОРПОРЕТИ САНДИЙ РЕ ТКАРЕТ А.С., ТУРЦИЯ Сирдалуд® МР, НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМАСЮТИКА С.А. ИСПАНИЯ

1. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.
2. Данилов А.В. Возможности применения тизанидина (Сирдалуд) в клинической практике. Обзор литературы // РМЖ, том 17 №19, 2009, с. 1–7.
3. Wurst A.J., Wurst H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. Drugs 1997; 53 (3): 435–452.
4. Левин И.И., Будакова А.М. Боль в спине // РМЖ, т. 17, №7, 2009, с. 436–438.
5. Бадюкин В.В. Значение миорелаксантов в купировании болевого синдрома и мышечного гипертонуса при ревматических заболеваниях // РМЖ, т. 17, №4, 2009, с. 398–395.
6. Enne M. The gastroprotective effects of tizanidine: an overview // Current Therapeutic Research 1998; 59 (1): 2–12.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сирдалуд®.
8. Велу Н., Насипович Д.В. Применение тизанидина и мифрофена при острой боли в спине: Результаты двойного слепого многоцентрового исследования (Великобритания) // J Intern Med Res 1998; 16: 83–91.
9. Sirdalud Terfenin Asia Pacific Study Group Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms // Current Therapeutic Research 1998; 59 (1): 13–22.
10. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р.

Dr. Reddy's
Полную информацию о препарате Сирдалуд Вы можете получить в ООО «Др. Редди's Лабторатори» 115035, Москва, Ленинградский пр.-д. 20, стр. 1; тел.: (495) 795 8939, 783 2901; факс: (495) 795 9308; www.drreddy.us
NOVARTIS PHARMACEUTICALS
000 «Новartis Фарма»: 125335 Москва, Ленинградский пр.-д. 72, корп. 3 тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1036; www.novartis.ru

230256/SR/11/2A/03.014/50000

ного тонуса, обезболивающим действием. Миорелаксирующий и анальгетический эффекты тизанидина (Сирдалуда) носят дозозависимый характер. При приеме внутрь максимальная концентрация Сирдалуда в крови достигается через 1 ч. Прием пищи не влияет на его фармакокинетику. Начальная доза препарата варьирует от минимальной – 2 мг на ночь до 6 мг/сут в 3 приема. Средняя терапевтическая доза – 12–24 мг/сут. Максимальная доза – 36 мг/сут. Использование Сирдалуда наиболее эффективно в острую фазу заболевания. Положительный эффект (уменьшение выраженности мышечного спазма, боли в покое, при движении, ночью) отмечается уже на 3-й день терапии. Оптимальная доза Сирдалуда – 8–12 мг/сут (2–4 мг утром, 2–4 мг днем и 4 мг вечером). Подбор индивидуально эффективной дозы (от 2 мг до максимальной дозы 24–36 мг/сут) обычно осуществляется в течение 2–4 нед. [10, 15–17].

Эффективность и безопасность Сирдалуда при лечении острых болей в спине были убедительно доказаны почти 20 лет назад в плацебо-контролируемом исследовании. Применение тизанидина по 4 мг 3 р./сут в течение 7 дней при острой боли в нижней части спины имело достоверное преимущество над плацебо в отношении снижения боли в покое, болевых ощущений в ночное время, увеличения двигательной активности. В исследовании, проведенном D. Hutchinson (1990), осложнения со стороны ЖКТ отмечались у 6% больных, получавших по поводу боли в спине Сирдалуд и ибупрофен, и у 20% – комбинацию плацебо и ибупрофена. Важно отметить, что тизанидин (Сирдалуд) усиливает обезболивающее и противовоспалительное действие НПВП (нимесулида, диклофенака, мелоксикама и др.), позволяет снизить их дозу и, обладая гастропротекторной эффективностью, снижает риск возникновения гастропатий, обусловленных НПВП [7, 10, 18].

В настоящее время Сирдалуд представляет собой один из наиболее широко используемых миорелаксантов при лечении болей различной локализации, его эффективность и безопасность подтверждаются в современных исследованиях. Даже при выраженных и трудно поддающихся лечению болевых синдромах удается достигнуть улучшения. Антиспастический эффект тизанидина (Сирдалуда), связанный с несколькими механизмами действия (пресинаптическое и постсинаптическое ингибирование вставочных нейронов, возможное влияние на глутаматергическую систему), делает возможным его использование при патофизиологически различных заболеваниях, приводящих к спастике, в т. ч. при рассеянном склерозе, хронической миелопатии и спастичности после инсульта. Уменьшая выраженность спастики, Сирдалуд не снижает мышечную силу. Выраженные анальгетические свойства α_2 -агонистов позволяют успешно использовать Сирдалуд в лечении хронических болевых состояний, включая болевые спазмы, миофасциальную боль, нейропатическую боль и хроническую ежедневную головную боль, в т. ч. цервикогенные головные боли, связанные с мышечным спазмом.

Сирдалуд успешно используется в реабилитационной практике. Отмечаются снижение повышенного мышечного тонуса, нарастание объема пассивных движений в суставах, уменьшение выраженности контрактур, реже возникают клонусы. Препарат эффективен при спастичности как спинального, так и церебрального генеза, что подтверждается клиническими данными [10, 17–26].

Одним из показаний для назначения Сирдалуда является ГБН – самый часто встречающийся вид головной боли (45–80% среди ее других типов). Она представляет

собой особый вид реакции на эмоциональный стресс и развивается в результате непроизвольного напряжения перикраниальных мышц или психического напряжения. В работе Е.Г. Филатовой и соавт. (1997) было показано уменьшение головной боли в 75% случаев у пациентов с ГБН при применении тизанидина в суточной дозе 4–6 мг в течение 14 дней. Об эффективности тизанидина (Сирдалуда) при ГБН свидетельствуют уменьшение выраженности головной боли, реактивной тревоги и депрессии, нормализация ночного сна, уменьшение выраженности вегетативных расстройств [15, 27, 28].

Монотерапия ГБН Сирдалудом может быть рекомендована больным с наличием напряжения перикраниальных мышц, мышц шеи и верхнего плечевого пояса при средней выраженности депрессивных эмоциональных нарушений. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное R. Fogelholm, K. Murros et al. (1992), показало, что лечение тизанидином (Сирдалудом) в дозе 6–18 мг/сут на протяжении 6 нед. достоверно снижало интенсивность хронической ГБН. Меньшие дозы Сирдалуда (3 мг/сут, разделенные на 3 приема), по данным японских исследователей, также дают хороший эффект: значительное уменьшение интенсивности, частоты и продолжительности хронической ГБН в ходе 4-недельного курса лечения отмечено у 2/3 больных. Лечение рекомендуется начинать с малых доз: 2 мг/сут (на ночь) в течение первых 3-х дней, затем постепенно повысить дозу до 2 мг 2 р./сут (утром и на ночь). При недостаточном эффекте доза может быть повышена до 6–8 мг/сут (по 2 мг 3 р./сут или по 2 мг утром и днем и 4 мг на ночь). Продолжительность лечения может составлять от 2 нед. до 2 мес. [15, 28–30].

Нарушения мышечного тонуса, связанные с ними болевые синдромы, ограничения двигательных функций, вторичные изменения суставов и мышц составляют часть клинических проявлений многих заболеваний нервной системы. Как правило, клиническое значение приобретает проблема повышения мышечного тонуса. Наиболее широко применяется тизанидин (Сирдалуд) в лечении спастичности при травматических повреждениях головного и спинного мозга, рассеянном склерозе, инсульте. При спастичности, связанной с дистоническими нарушениями, паркинсонизмом, более целесообразно использование других средств (например, клоназепам, диазепам). Достаточно широкий диапазон эффективно действующих доз тизанидина (Сирдалуда) (от 2 до 36 мг/сут) позволяет использовать препарат для коротких и длительных курсов лечения болевых синдромов и спастичности в виде монотерапии или в сочетании с другими лекарственными средствами [15, 31–33].

Побочные эффекты на фоне приема Сирдалуда минимальны и чаще заключаются в легкой преходящей сонливости, сухости во рту, диспепсии и общей слабости. Тизанидин (Сирдалуд) оказывает анксиолитическое и седативное действие. Седативный эффект полезен больным с болевыми синдромами и сопутствующими нарушениями сна. В случае, когда седативный эффект нежелателен, его можно контролировать путем титрации дозы. Могут отмечаться артериальная гипотония, брадикардия. При приеме более высоких доз вышелегисленные побочные действия возникают чаще и более выражены, однако они редко бывают настолько тяжелыми, чтобы лечение пришлось прервать. Частота возникновения побочных реакций коррелирует с уровнем препарата в плазме крови и достигает пика в течение 1 ч после приема [15, 26, 34].

Заключение

Благодаря высокой эффективности и благоприятному спектру побочных эффектов Сирдалуд рассматривается как препарат первой очереди выбора для лечения острой и подострой миофасциальной боли в монотерапии, а также хронического миофасциального синдрома в комбинации с другими медикаментами, чаще антидепрессантами.

Сирдалуд отличается от других миорелаксантов, поскольку обладает и миорелаксирующим, и анальгезирующим действием. Важным свойством тизанидина (Сирдалуда) является способность предохранять повреждение слизистой желудка при приеме НПВП. Назначение Сирдалуда в комплексной терапии болевого синдрома способствует уменьшению не только доз НПВП, но и проявлений ulcerогенного действия противовоспалительных препаратов за счет доказанного гастропротективного эффекта.

Обезболивающий эффект препарата при болевых мышечно-тонических синдромах обусловлен как ослаблением патологически напряженных мышц, так и непосредственным антиноцицептивным действием, которое реализуется на спинальном и супраспинальном уровнях и связано с адренергической активностью препарата. Стоит подчеркнуть, что снижение мышечного тонуса на фоне назначения Сирдалуда не сопровождается уменьшением мышечной силы, и это особенно важно для пациентов с центральными парезами (рассеянный склероз, остаточные явления перенесенного инсульта и т. д.). Сирдалуд, являясь агонистом α_2 -адренергических рецепторов, угнетает полисинаптические спинальные рефлексы и практически не влияет на моносинаптические рефлексы. Поэтому на фоне действия Сирдалуда уменьшается лишь тонический компонент мышечного сокращения при сохранности физической реакции. Это отличает от действия других миорелаксантов (особенно баклофена), уменьшающих тонический и физический компоненты, что сопровождается нежелательным снижением силы мышц.

Литература

- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2010. 67с.
- Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: ИМА-пресс, 2011. 79 с.
- IASP Committee on Taxonomy, 2012. Международная ассоциация по изучению боли IASP <http://www.iasp-pain.org>.
- Данилов А.Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль // Российский журнал боли. 2010. № 1 (26). С. 3–7.
- Parsons T. Definitions of health and illness in the light of American values and social structure. – In: E.G. Jaco (ed.). Patients, physicians, and illness. 1958. P. 3–29.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 832 с.
- Клиническая фармакология (серия «Национальные руководства»). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.

- Евсеев М.А. Повреждение кишечной трубки нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, патогенез, возможности профилактики // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 1. С. 79–87.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs>.
- Парфенов В.А. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины // PMJ. 2007. № 6.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях / В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005. Т. 2. С. 306–331.
- Bogduk N., McGuirk B. Medical management of acute at chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
- Dugan S.A. The role of exercise in the prevention and management of acute low back pain // Clin Occup Environ Med. 2006. Vol. 5. P. 615–632.
- Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // Eur Spine J. 2006. Vol. 15. (Suppl. 2). P. 169–191.
- Данилов А.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуда) в клинической практике // PMJ. 2009. Т. 17. № 19.
- Coward D.M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action // Neurology. 1994. Vol. 44 (Suppl. 9). P. 6–11.
- Боль (практическое руководство для врачей) / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М., 2012. 512 с.
- Berry H., Hutchinson D.R. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain // J Int Med Res. 1988. Vol. 16. P. 75–82.
- Ketenci A., Ozcan E., Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocholchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain // Int J Clin Pract. 2005. Vol. 59. P. 764–770.
- Meythaler J.M., Guin-Renfroe S., Johnson A., Brunner R.M. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury // Arch Phys Med Rehabil. 2001. Vol. 82. P. 1155–1163.
- Smith C., Birnbaum G., Carter J.L., Greenstein J., Lublin F.D. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group // Neurology. 1994. Vol. 44 (11. Suppl 9). P. 34–43.
- Rosenthal M. et al. Die Behandlung chronisch rezidivierender Ruckenproblem mit tizanidin // Therapiewoche. 1988. Vol. 38. P. 2597–2601.
- Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М., 2010. 752 с.
- Bettucci D., Testa L., Calzoni S. et al. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life // J Headache Pain. 2006. Vol. 7 (1). P. 34–36.
- Smith H., Elliott J. Alpha2 receptors and agonists in pain management // Curr Opin Anaesthesiol. 2001. Vol. 14 (5). P. 513–518.
- Воробьева О.В. Возможности альфа2-адренергических агонистов в лечении миофасциальной боли // Русский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 445–448.
- Wagstaff A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders // Drugs. 1997 Mar. Vol. 53 (3). P. 435–452.
- Филатова Е.Г., Соловьева А.Д., Данилов А.Б. Лечение головной боли напряжения // Журнал неврол. и психиатр. 1996. № 4. С. 21–25.
- Осипова В.В. Головная боль напряжения: практическое руководство для врачей. М., 2009. 44 с.
- Fogelholm R., Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study // Headache. 1992. Vol. 32. P. 509–513.
- Shimomura T., Awaki E., Kowa H., Takahashi K. Treatment of tension-type headache with tizanidine hydrochloride: its efficacy and relationship to the plasma MHPG concentration // Headache. 1991 Oct. Vol. 31 (9). P. 601–604.
- Широков Е.А. Сирдалуд: области клинического применения // Русский медицинский журнал. 2004. № 14. С. 874–875.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения // Русский медицинский журнал. 2001. № 1. С. 4–10.
- Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 9.
- Nance P. W. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis / P.W. Nance, W.A. Sheremata, S.G. Lynch et al. // Arch. Neurol. 1997. Vol. 54. N 6. P. 731–736.

Преимущества и потенциальные возможности применения препарата Терафлекс в лечении остеоартрита

Профессор Л.Н. Елисеева, к.м.н. А.Ю. Бледнова, к.м.н. С.П. Оранский

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Остеоартрит (ОА) относится к числу древнейших заболеваний человека, проявления ОА найдены при палеонтологических исследованиях у людей, живших в каменном веке.

Трудно найти другое заболевание, кроме ОА, которое столь часто обсуждалось бы не только врачами различных специальностей, но и пациентами. Это связано с высокой распространенностью ОА (от 13,5 до 41,7%) в разных странах, значительным увеличением случаев заболевания в старшей возрастной группе, нарушением трудоспособности, затратностью реабилитационных мероприятий, неудовлетворенностью существующими методами терапии [1–4]. Подсчитано, что риск утраты трудоспособности вследствие ОА коленных суставов эквивалентен аналогичному риску при сердечно-сосудистой патологии. Число заболеваний ОА превышает число любых других заболеваний у лиц пожилого возраста [5, 6]. В отчете ВОЗ о социальных последствиях заболеваний указывается, что гонартроз выходит на 4-е место среди причин нетрудоспособности у женщин и на 8-е – у мужчин [7]. И хотя само заболевание не приводит к смертельным исходам, выраженный болевой синдром, ограничение функции суставов на поздних стадиях ОА порождают социальную дезадаптацию, частые обращения в медицинские учреждения [8–12].

В основе ОА лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки связок, капсулы, околосуставных мышц [13–15]. Термин «остеоартроз» был предложен Mueller в 1911 г. для отличия дегенеративного заболевания от воспалительных поражений суставов – артритов. Однако современные исследования показывают, что в патогенезе ОА важная (а возможно, и определяющая) роль принадлежит персистирующему воспалению с формированием вторичного синовита, хондрита, остеита, периартрита и прогрессированию морфологических дегенеративных изменений в гиалиновом хряще с уменьшением его объема [16]. Указанное воспаление опосредовано провоспалительными медиаторами с ключевой ролью интерлейкина (ИЛ) -1 β , который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку хондроцитами и другими клетками матриксных металлопротеиназ (ММПs), включая коллагеназы (ММП-1, -8, -13), агреканызы (ADAM-TS4 и -TS5), стромелизин-1 (ММП-3) и желатиназы (ММП-2, -9) [17, 18]. Одновременно ИЛ-1 тормозит экспрессию ингибиторов ММПs, синтез коллагена и протеогликанов, способствует синтезу активатора плазминогена и, в то же время, стимулирует синтез и высвобождение ИЛ-6, ИЛ-8, некоторых эйкозаноидов (включая простагландины (PGE) и лейкотриены), определяющих уровень катаболического

процесса [19]. Значимость этого цитокина в стимуляции воспаления суставных тканей подтверждается способностью препарата растворимого рецептора ИЛ-1 α блокировать воспалительные реакции и устранять клинические проявления ОА [20].

В развитии ОА показана роль и других медиаторов воспаления, в частности фактора некроза опухоли- α , ИЛ-17, ИЛ-18, онкостатина М, фактора ингибции лейкемии [21, 22]. Следует отметить, что концентрация этих маркеров воспаления при ОА значительно ниже, чем при ревматоидном артрите, но достоверно выше, чем у здоровых лиц. Показано, что ИЛ-6 способствует высвобождению из ткани хряща протеогликанов, стромелизина-1 и коллагена, усиливает активность других провоспалительных медиаторов, индуцирует синтез тканевого ингибитора ММПs. ИЛ-18 обнаруживают в биоптатах гиалинового хряща и синовиальной оболочки, полученных от больных ОА, а его концентрация в крови предлагают рассматривать в качестве маркера тяжести и прогрессирования ОА [23].

Остеоартрозный хрящ экспрессирует также повышенный объем оксида азота (NO), который выявляют в сыворотке крови и синовиальной жидкости. В эксперименте NO и его окисленные метаболиты обладают противовоспалительным эффектом [24], ингибируют синтез макромолекул матрикса хряща и снижают экспрессию ИЛ-1 α хондроцитами, участвуя в синтезе PGE2. Это способствует апоптозу хондроцитов, снижает интенсивность анаболического процесса, непосредственно влияет на ремоделирование хряща, продукцию ММПs, остеокластическую костную резорбцию и ангиогенез [25], формируя облигатный признак ОА – дегенерацию суставного (гиалинового) хряща с уменьшением его объема вследствие недостаточного синтеза хондроцитами полноценных протеогликанов [26, 27].

В последние годы открыт новый класс растворимых липидных медиаторов: адипокины (лептин, адипонектин, вистатин, резистин), участвующие в деградациии хряща [26].

Интересным аспектом развития ОА, актуализированным в последние годы, являются важные данные о взаимной роли биомеханических нарушений суставного хряща и деформации субхондральной кости в развитии заболевания. Полагают, что механический стресс, вызывая микропереломы в кортикальной части субхондральной кости, приводит к активации интегриновых рецепторов (механорецепторов), экспрессии митоген-активированного белка – киназы и активирует синтез остеоцитами лиганда для рецепторов ядерного фактора карра В (NF- κ B) [27].

Первые исследования, посвященные этому вопросу, проведены еще в 1970–1980-х гг. Radin et al. [28]. Затем было подтверждено участие субхондральной кости в дегенерации суставного хряща посредством усиленного синтеза целого ряда цитокинов (инсулиновый фактор роста 1-го типа, трансформирующий фактор роста β , ИЛ-6, липидные медиаторы, протеиназы, фибронектин и нейропептиды и факторы роста), которые в дальнейшем транспортируются в вышележащий хрящ [29, 30]. Post-hoc анализ 2-х крупных исследований **SOTI** и **TROPIS** показал, что коррекция остеопороза субхондральной кости сопровождается замедлением прогрессирования сужения суставной щели у пациентов с постменопаузальным остеопорозом и остеоартрозом коленных суставов, что определило новые показания для одного из антиостеопоротических препаратов [31–37].

Появляются новые предположения о том, что предотвращение ранних геометрических нарушений в субхондральной кости может профилактировать изменения в самом хряще и прогрессирование ОА [30, 38, 39]. Это открывает новое направление в исследовании возможных структурно-модифицирующих эффектов хондропротективных препаратов.

Учитывая многообразие генетических, фенотипических вариантов течения ОА, мультипатогенетические механизмы развития и стабилизации процесса, в рекомендации всех стран по управлению ОА обязательно включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения. Однако медикаментозная коррекция основных проявлений заболевания – наиболее желанная для пациентов и наиболее спорная для врачей и ученых.

Во все времена (и особенно после открытия механизмов воспаления как основного патогенетического звена развития ОА) использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), «простых анальгетиков» и «слабых опиоидов» считалось обоснованным [40–45]. Использование слабых опиоидов при ОА уменьшает боль, но их действие неравноценно анальгетическому эффекту НПВП. Кроме того, очень малочисленны данные об их длительном применении, а в России их назначение вызывает определенные сложности. Простые анальгетики и НПВП в терапии ОА относятся к основному симптом-модифицирующим препаратам быстрого действия. Они активно подавляют боль и нормализуют функцию пораженных суставов.

Биологическая активность НПВП обусловлена различными по своему патогенезу механизмами, многие из которых не связаны с ингибированием PGE. Так, они подавляют функцию нейтрофилов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов, пролиферацию некоторых клеток и индуцируют их апоптоз, угнетают активность ММПs, активацию NF- κ B (фактора транскрипции), который является регулятором синтеза провоспалительных цитокинов [46–48], но в преобладающем большинстве – угнетают метаболизм хряща.

Интересные данные представил D.A. Kalbhen [49]. Автор, используя методы гистологии, рентгенологической и стереоэлектронной микроскопии, а также биохимические тесты, показал, что салицилаты, индометацин, фенилбутазон, напроксен, ибупрофен, дексаметазон, введенные внутрисуставно, вызывают дегенеративные изменения в суставном хряще и субхондральной кости у крыс и кур. Большое число экспериментальных и клинических наблюдений позволило сделать вывод, что НПВП в большинстве случаев тормозят метаболическую активность хондробластов и хондроцитов, снижают синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой

кислоты, способствуют преждевременной гибели хондроцитов, усиливают дегенерацию хряща и ведут к прогрессированию ОА. Представленные данные дали основание экспертам European Group for the Respect and of Ethics and Excellence in Science (GREES) сделать заключение о том, что пока нет достаточно убедительных данных, свидетельствующих о благоприятном действии на хрящевую ткань широко применяющихся НПВП (диклофенак, напроксен) и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [50].

Особый интерес вызывает использование при ОА симптоматических препаратов замедленного действия (глюкозамин, хондроитин сульфат (ХС), неомыляемые соединения авокадо/сои, диацереин и гиалуроновая кислота), которым отводят роль препаратов, способных модифицировать структуру хряща (SYSADOA). В настоящее время в Европе существуют значительные различия в показаниях к применению препаратов этой группы и их принадлежности к той или иной классификации. В Великобритании, например, они классифицируются скорее как пищевые добавки, нежели как лекарственные препараты, доступны вне пределов аптечной сети и часто используются больными самостоятельно [42, 51]. В отличие от анальгетиков и НПВП SYSADOA принадлежат к числу симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия и обладают выраженным последствием.

Диацереин привлекал внимание пациентов как растительное производное, диацереин-содержащие препараты принимаются внутрь и в настоящее время разрешены во многих государствах ЕС: Австрии, Чешской Республике, Франции, Греции, Италии, Португалии, Словакии и Испании. Диацереин относится к классу веществ, называемых антрахинонами, обладающих медленным блокирующим действием в отношении ИЛ-1 β , который участвует в разрушении хряща и воспалении при ОА. Однако 8 ноября 2013 г. комитет по фармакологическому надзору Европейского агентства по контролю за лекарственными средствами (ЛС) (The EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)) опубликовал пресс-релиз [www.ema.europa.eu], в котором рекомендовал приостановить использование препаратов, содержащих диацереин, по причине негативного соотношения польза/риск, особенно в отношении диареи и гепатотоксичности [52].

Особую полемику в России вызывает применение гликозаминогликанов, поэтому поиск аргументированных результатов их использования привлекает особое внимание. Анализ имеющейся в настоящее время литературы позволяет говорить не только о традиционных, но и о плейотропных эффектах SYSADOA. Рассмотрим наиболее значимые из этих препаратов.

ХС является одним из важнейших основных компонентов соединительной ткани и входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, выполняя ряд важнейших обменных и биомеханических функций. Молекула ХС представляет собой сульфатированный гликозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюконовой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4-м и 6-м положениях. Подобное строение молекулы ХС обуславливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща. Длинные цепи ХС, входящие в состав экстрацеллюлярного матрикса, определяют важнейшие биомеханические свойства хрящевой ткани.

Механизм действия ХС заключается в инициации фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной

кислоты, подавлении катаболических и усилении анаболических процессов за счет угнетения специфических ферментов, разрушающих соединительную ткань: ИЛ-1 стимулированного синтеза простагландинов, металлопротеиназ и подавления индуцированного NO апоптоза как хондроцитов, так и субхондральной кости (подавляют экспрессию RANKL и активируют синтез остеопрогерина) [53].

ХС способствует продукции гиалуроната синовиальными клетками, стимулирует метаболизм хондроцитов, повышая синтез коллагена и протеогликанов, ингибирует синтез ферментов эластазы и гиалуронидазы. В исследованиях *in vitro* добавление ХС к культуре хондроцитов дозозависимо повышало пролиферацию клеток. В ряде исследований *in vitro* продемонстрирована способность ХС подавлять воспалительный процесс через NF-κB, который ассоциируется с сывороточными биомаркерами воспаления [54]. А на модели адьювантного артрита у крыс ХС значимо уменьшал тяжесть артрита, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) и фагоцитарную активность. В целом ряде исследований было выявлено, что ХС может подавлять индуцированную экспрессию ММП-13 в хондроцитах. Использование ХС в экспериментальных моделях тоже продемонстрировало эффективное ингибирование ММП-3 и ММП-9 [55].

При пероральном приеме ХС быстро адсорбируется из ЖКТ, до 90% от принятой дозы поступает в системный кровоток преимущественно в виде низкомолекулярных дериватов и около 10% нативных молекул. Выводится препарат преимущественно почками. Биодоступность ХС составляет от 10 до 20%, максимальная концентрация достигается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – через 4–5 ч. Имеются убедительные доказательства (полученные с использованием радиоактивных меток) накопления ХС в высоких концентрациях в тканях сустава: хряще и синовиальной жидкости [56, 57].

Согласно проведенным ранее клиническим исследованиям по сравнению эффективности ХС с эффективностью плацебо и НПВП (диклофенак) показано более позднее влияние ХС на болевые и функциональные показатели у больных ОА. Однако ХС оказался более эффективным, сохраняя свои свойства даже через 1–3 мес. после отмены, в длительном наблюдении (более 3 лет) уменьшал скорость прогрессирования ОА в сравнении с плацебо [58–61].

В других исследованиях ХС вызывал значительное улучшение подвижности сустава (до 50%), снижение выраженности болевого синдрома и стабилизацию рентгенологических показателей (величина межсуставного промежутка и общая толщина хрящевой пластины) через 1 год курсового приема у больных ОА [62]. Перечисленные данные позволили отнести ХС к структурно-модифицирующим препаратам при ОА [63, 64].

Считается, что для получения оптимального эффекта необходим прием ХС не менее 800 мг/сут. Высокая безопасность ХС доказана в многочисленных исследованиях [60, 65, 66]. У ХС обнаружены и вазопротективные эффекты в виде антитромботического гепариноподобного действия, гипохолестеринемического, противовосерогенного и противовоспалительного (ИЛ-6 и СРБ) влияния у пациентов с метаболическим синдромом и атеросклеротическим рестенозированием бедренной артерии и аорты [67, 68]. В большинстве проведенных исследований установлена хорошая переносимость ХС [69–71].

Другой наиболее известный гликозаминогликан – глюкозамин. Он образуется в организме в виде глюкоза-

мина 6-фосфата, является эссенциальным субстратом, необходимым для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов, гиалуронатов и протеогликанов, входит в состав всех клеточных мембран и клеточных поверхностных белков, а также промежуточных структурных молекул, соединяющих клетки. Непосредственно или косвенно глюкозамин играет роль в формировании хряща суставных поверхностей, сухожилий, связок, синовиальной жидкости, кожи, костной ткани, ногтей, клапанов сердца, кровеносных сосудов и слизистой секреции пищеварительного, дыхательного и мочевого трактов. В экспериментальных исследованиях доказано, что глюкозамин стимулирует синтез и угнетает деградацию протеогликанов, стимулирует регенерацию хряща после экспериментально вызванного повреждения. Установлены антиэкссудативные свойства глюкозамина, не уступающие таковым некоторых НПВП. Механизм противовоспалительного действия глюкозамина связывают с его стабилизирующим влиянием на биологически активные амины (гистамин) и мембраны клеток, с антипротеазным действием [72–76].

В многочисленных исследованиях фармакологических эффектов глюкозамина установлено его благоприятное влияние на метаболизм хряща – усиление анаболических и ослабление катаболических процессов. Глюкозамин снижает активность катаболических ферментов в хряще, в т. ч. матриксных металлопротеаз [77]. Установлены стимуляция глюкозамином синтеза протеогликанов и коллагена, увеличение продукции компонентов внеклеточного матрикса, при этом свойства гликозаминогликанов и протеогликанов (по данным хроматографического анализа) были близки к физиологическим. Также глюкозамин снижает провоспалительное и сосудоразрушающее действия ИЛ-1 [78, 79].

Глюкозамин представляет собой моноаминосахарид, который синтезируется из глюкозы в процессе гексозаминного цикла. Существует несколько солей глюкозамина. В качестве ЛС используются глюкозамина сульфат (ГС) и глюкозамина гидрохлорид (ГГ).

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании W.B. Zhang et al. (2007) сравнивали эффективность ГС и ГГ при ОА коленных и тазобедренных суставов у 143 пациентов в течение 6 нед. лечения. Отмечена большая эффективность ГГ в отношении выраженности боли в суставах по сравнению с ГС, однако общая оценка эффективности не различалась между группами [80]. Препараты также были сравнимы по частоте побочных эффектов. Данные исследований позволяют предположить, что эффективность обеих солей глюкозамина сопоставима.

В ГГ содержится обычно около 83–88% чистого глюкозамина, в то время как в ГС – только 59–65%. При пероральном приеме глюкозамин хорошо всасывается (ГС – до 80%, ГГ – до 95% за счет лучшей растворимости) [81].

Глюкозамин стимулирует выработку гиалуроновой кислоты, ускоряет заживление ран, улучшает гидратацию кожи, уменьшает выраженность морщин, подавляет синтез меланина и может использоваться при лечении гиперпигментации, обладает синергическим эффектом с ибупрофеном [82, 83].

Таким образом, многочисленные исследования подтвердили безопасность и минимум побочных эффектов ХС и глюкозамина, их высокую эффективность в отношении коррекции болевых синдромов при ОА, улучшения качества жизни, предотвращения прогрессирования структурных нарушений в суставах, сохранения их функциональной подвижности по сравнению с плацебо.



ТЕРАФЛЕКС®

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО: ТЕРАФЛЕКС® ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА*

СОДЕРЖИТ РОДСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОМПОНЕНТЫ В ДОКАЗАНО ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗИРОВКАХ.



ТЕРАПИЯ
БОЛЕВОГО СИНДРОМА
И ОБОСТРЕНИЙ

Терафлекс Адванс

- глюкозамина сульфат - 250 мг.
- хондроитина сульфат натрия - 200 мг.
- ибупрофен - 100 мг.



ДЛЯ
ОСНОВНОГО КУРСОВОГО
ПРИМЕНЕНИЯ

Терафлекс

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

Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010, П № 015287/01 от 05.06.2009

*Профессор Светлова М.С. «Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза», Современная ревматология №2, 2010

ТЕРАФЛЕКС. ПРОДЛИТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ!

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



Указанные данные явились предпосылкой для создания ЛС на основе комбинации ХС и глюкозамина с целью получения возможной суммации эффектов по сравнению с монотерапией этими препаратами. По данным L. Lippielo et al. (1999), совместное применение ХС и ГГ в эксперименте увеличивало продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [84].

Синергичное действие в отношении стимуляции синтеза матрикса и ингибиции катаболических процессов в хряще было показано *in vitro* и *in vivo* в исследованиях сочетанного применения ХС и глюкозамина и другими авторами [85, 86].

В США под эгидой Национального института здоровья было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование **GAIT** (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) в параллельных группах по сравнительному изучению эффективности 6-месячной терапии ХС, глюкозамином, цеlexоксиком, комбинацией ХС и глюкозамина против плацебо у 1583 больных старше 40 лет с гонартрозом [87]. Исследование показало, что применение комбинации ХС и ГГ у пациентов с умеренно и значительно выраженным болевым синдромом на фоне ОА коленных суставов приводило через 6 мес. к достоверному снижению выраженности болевого синдрома по сравнению с группой плацебо (20% снижение боли у 79,2% пациентов, в группе плацебо – у 54,3% пациентов, $p=0,002$). Эффективность каждого из препаратов отдельно была менее выраженной (ГГ – 65,7 и 54,3%, $p=0,17$; ХС – 61,4 и 54,3%, $p=0,39$; цеlexоксиб – 69,4 и 54,3%, $p=0,06$). Нарастания частоты побочных эффектов при сочетанном применении препаратов не зарегистрировано. Результаты исследования показали, что комбинация ХС и глюкозамина у больных со II рентгенологической стадией ОА замедляла сужение суставной щели.

В исследовании **GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) с использованием системы, основанной на последовательной оценке качества доказательства после определения риска и пользы от применения ЛС и вычисления силы рекомендаций, доказано преимущество ХС и глюкозамина по соотношению пользы и риска терапии с высокой степенью рекомендаций [88].

В 2004 г. в отделе клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины проведено 6-месячное исследование эффективности препарата Терафлекс (500 мг ГГ и 400 мг ХС) у 38 женщин в возрасте $52,7 \pm 8,4$ года со II и III рентгенологическими стадиями ОА коленных суставов [74]. У больных, принимавших **Терафлекс**, отмечено достоверное снижение выраженности болевого синдрома, показателей альго-функционального индекса Лекена через 3 мес. лечения, которое сохранялось при продолжении курса терапии до 6 мес. После приема препарата не выявлено побочных эффектов.

В России препарат, содержащий 500 мг ГГ и 400 мг ХС, зарегистрирован под названием Терафлекс и хорошо известен медицинской общественности, имеет обширную клиническую доказательную базу.

В НИИ ревматологии РАМН Л.И. Алексеевой было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование [90], включавшее пациентов с ОА коленных суставов. Определены эффективность и безопасность постоянного и интермиттирующего вариантов лечения препаратом Терафлекс в течение 9 мес. и в последующем 3-месячном периоде наблюдения за последствием препарата. Установлен четкий обезбо-

ливающий эффект обеих схем терапии, наступающий в первый месяц лечения, с достоверным уменьшением скованности, функциональных нарушений, суммарного индекса WOMAC и увеличением скорости ходьбы в обеих группах. Авторы рекомендовали прерывистый курс назначения Терафлекса, что значительно повышает приверженность пациентов к подобной терапии. Доказаны хорошая переносимость препарата и его способность уменьшать воспаление синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколленной кисты и степени выраженности периартикулярных изменений.

Выраженный симптом-модифицирующий эффект Терафлекса при хорошей переносимости у пациентов с остеохондрозом позвоночника и ОА коленных суставов, возможность отмены НПВП и улучшение функциональных показателей были выявлены в исследовании А.М. Лиля и соавт. [89].

Достоинством комбинации ХС (400 мг) и ГГ (500 мг) в виде препарата Терафлекс является возможность перорального применения. Имеются сравнительные исследования эффективности Терафлекса и алфлутопа, которые показали наряду с достоверным симптоматическим эффектом Терафлекса наличие у него протективного эффекта в отношении рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов, опережающего подобные эффекты алфлутопа на 2 года [91].

Значительное улучшение качества жизни по шкалам вопросника SF-36 через 1–2 и 3 года лечения, отсутствие случаев отмены из-за побочных и нежелательных явлений были описаны в исследовании М.С. Светловой [92]. Автор предлагает назначать Терафлекс на ранних (дорентгенологических) болевых стадиях заболевания и подтверждает его сдерживающее влияние на темпы прогрессирования структурных изменений и воспалительных процессов в коленных суставах при ОА [93, 94].

Мы также имеем опыт применения препарата Терафлекс у 56 пациентов в возрасте 45–68 лет с гонартрозом (II–III стадии по J. Kellgren и J. Lawrence) в сочетании с ОА тазобедренных и плечевых суставов [95]. Наблюдение продолжалось в течение 3 мес. до назначения препарата, 4 мес. приема Терафлекса и 3 мес. после прекращения лечения. 15 больных с аналогичной тяжестью ОА, не принимавших Терафлекс или другие препараты, содержащие ХС и/или ГС или ГГ, составили группу контроля. Оценивали традиционные показатели (выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), отечность коленных суставов в баллах от 0 до 3, функциональную недостаточность суставов по опроснику WOMAC, суммарную суточную потребность в НПВП), а также анализировали общетерапевтический эффект и переносимость с точки зрения врача и больного, нежелательные и побочные явления.

Кроме того, всем больным проводились общеклиническое и биохимическое исследования крови. С учетом возможного побочного гастропатического действия НПВП был подробно изучен гастроэнтерологический анамнез, 18 больным проведена эзофагогастроудоденоскопия в динамике.

Через 1 мес. после начала приема Терафлекса в группе наблюдения отмечены положительные изменения выраженности болевых синдромов, максимальные изменения определены к концу наблюдения (4-му мес. лечения). Практически все пациенты (42 человека) смогли отказаться от приема неселективных НПВП, заменив их ЦОГ-2 селективными (мелоксикам/нимесулид), остальные значительно снизили необходимую дозу НПВП. Одновременно отмечено снижение выражен-

ности болевых ощущений в сопутствующих суставах (плечевых, тазобедренных, позвоночнике).

За период наблюдения только у 2-х пациентов развились новые случаи реактивных синовитов коленных суставов, которые пациенты связывали с появившейся возможностью увеличить нагрузку в домашних условиях. Прием Терафлекса не вызывал обострений хронических заболеваний ЖКТ (панкреатита, гастрита), не требовал изменения дозы препаратов, применяемых по поводу гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета.

С учетом ВАШ выраженность болевых ощущений при выполнении всех видов деятельности по самообслуживанию снизилась более чем в 2 раза в группе пациентов, принимавших Терафлекс. При этом значительно улучшилось общее самочувствие больных с параллельным снижением реактивной тревожности по шкале Спилбергера с 36 до 21 балла (в группе контроля – с 35 до 29 баллов).

К концу периода лечения в группе наблюдения 30 больных смогли отказаться от перорального приема НПВП, заменив их локальным использованием НПВП гелей в режиме по требованию. Оценка состояния больных через 3 мес. после прекращения приема Терафлекса установила сохранность уровня болевого синдрома, достигнутого к концу лечения, у 38 больных в группе наблюдения. У всех больных дозы НПВП были минимальными (и только ЦОГ-2 селективные).

Таким образом, применение комбинированного препарата Терафлекс, включающего 500 мг ГГ и 400 мг натрия ХС, способствует уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению качества жизни больных, расширению функциональных возможностей для самообслуживания, снижению дозы НПВП и, что самое главное, появлению возможности перейти на препараты с менее выраженным гастроповреждающим эффектом.

Большой интерес представляет также исследование А.П. Реброва и соавт. [96], включенное в центральный Кокрановский регистр контролируемых испытаний (CENTRAL) 2011 г. (выпуск 3). Авторы установили, что наряду с симптом-модифицирующим эффектом и хорошей переносимостью Терафлекс уменьшает повреждение эндотелия, улучшает антитромботическую активность сосудистой стенки.

В одном из последних метаанализов оценки влияния ХС или глюкозамина на прогрессирование ОА коленного сустава, включившего 6 исследований и 1502 пациентов, был сделан вывод о том, что ХС (800 мг/сут в течение 2-х или более лет) или ГС (1500 мг/сут в течение 3-х лет или более) могут замедлить естественное прогрессирование ОА коленного сустава [97]. Таким образом, подтверждается возможное структурно-модифицирующее действие Терафлекса.

Заключая представленный обзор, следует отметить, что комбинированный препарат Терафлекс имеет преимущество перед монокомпонентными субстанциями, поскольку обладает более широким терапевтическим действием, доказанно влияет на прогрессирование ОА. Вместе с тем имеются недостаточно изученные аспекты действия препарата. В частности, практически не исследовано влияние Терафлекса на течение коксартроза. В представленные наблюдения включались больные с выраженными структурными нарушениями хряща и субхондральной кости, тогда как к настоящему времени можно предполагать профилактическую эффективность Терафлекса в отношении развития клинически значимого ОА. В этом аспекте интересны протективные эффекты Терафлекса у пациентов с дисплазией соединитель-

ной ткани и гипермобильным синдромом, у лиц с высокими (спортивными) нагрузками на суставы конечностей, а также возможность предотвращения или коррекции повреждений субхондральной кости.

Литература

1. Беневоленская Л.И. Эпидемиология ревматических заболеваний – вчера и сегодня. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. С. 14–20.
2. Perrot S., Menkes C.J. Nonpharmacological approaches to pain in osteoarthritis. Available options // *Drugs*. 1996. Vol. 52. P. 21–26.
3. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease // *Rheumatology*. 2000. Vol. 39 (Suppl. 2). P. 3–12.
4. Cooper C. Epidemiology of Osteoarthritis. In: Klippel J.H., Dieppe P.A. eds // *Rheumatology*, 2nd ed London: Mosby, 1998. P. 1–20.
5. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J., Anthony J.M., Zhang Y., Wilson P.W. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study // *Am J Publ Health*. 1994. Vol. 84. P. 351–358.
6. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. *Ann Rheum Dis* 2001, Vol. 60:91–7.
7. Murray C.J.L., Lopez A.D. The global burden of disease. Geneva: World Health Organisation, 1997.
8. Dieppe P., Basler H.D., Chard J., Croft P., Dixon J., Hurley M. et al. Knee replacement surgery for osteoarthritis: effectiveness, practice variations, indications and possible determinants of utilisation // *Rheumatology (Oxford)*. 1999. Vol. 38. P. 73–83.
9. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Киев: МОРИОН, 2003.
10. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике, лечении и профилактике остеоартроза // *PMJ*. 2000. Т. 8. № 9. С. 377–382.
11. Цурко В.В. Остеоартроз: проблема гериатрии. М.: Ньюдиамед, 2004.
12. Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема // *PMJ*. 2005. Т. 13. № 24. С. 1627–1631.
13. Brandt K.D., Doherty M., Lohmander L.S. eds. Osteoarthritis Oxford: Oxford Univ. Press, 1988.
14. Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Osteoarthritis: new insight. Part I: The disease and its risk factor // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133. P. 635–646.
15. Creamer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 503–508.
16. Van den Berg W.B. Pathophysiology of osteoarthritis // *Joint Bone Spine*. 2000. Vol. 67. P. 555–556.
17. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press. 2007. P. 3–13.
18. Henrotin Y., Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal antiinflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology // *Osteoarthritis Cartilage*. 1999. Vol. 7. P. 355–357.
19. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin 6 and the acute phase response // *Biochem J*. 2006. Vol. 265. P. 621–636.
20. Huskinson E.C., Berry P., Gishen P. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee // *J Rheumatol*. 1995. Vol. 22. P. 1941–1946.
21. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press. 2007. P. 3–13.
22. Schindler R., Mancilla J., Endres S. et al. Cjrelations and interactions in the production of interleukin 6 (IL6), IL1, and tumor necrosis factor (TNF) in human mononuclear cells: IL6 suppresses IL1 and TNF // *Blood*. 2000. Vol. 75. 40–47.
23. Копылова Д.А., Остапенко В.А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением уровня интерлейкина-6 в крови // *Научно-практическая ревматология*. 2012. (54) № 5. С. 34–36.
24. Abramson S.B. Osteoarthritis and nitric oxide // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008. Vol. 16 (Suppl 2). P. 15–20.
25. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline sulfate in osteoarthritis // *Future Rheumatology*. 2006. Vol. 1 (4). P. 397–414.
26. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory Factors Involved in Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press, 2007. P. 3–13.
27. Kraus V.B. Do biochemical markers have a role in osteoarthritis diagnosis and treatment? // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006. Vol. 20. P. 69–80.
28. Radin E., Paul I., Tolkoff M. Subchondral bone damage in patients with early degenerative joint disease // *Arthr Rheum*. 1970. Vol. 13. P. 400–405.
29. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // *Научно-практическая ревматология*. 2009. № 4. С. 41–48.
30. Kwan T.S., Lajeunesse D., Pelletier J.P. et al. Targeting subchondral bone fortreating -osteoarthritis: what is the evidence? Best --act // *Res Clin Rheum*. 2010. Vol. 24. P. 51–70.
31. Spector T.D., Conaghan P.G., Buckland-Wright J.C. et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial // *Arthr Res Ther*. 2005. Vol. 7. P. 625–633.
32. Tat S.K., Pelletier J.P., Mineau F. et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodelling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts // *Bone*. 2011. Vol. 49. P. 559–567.
33. Karsdal M.A., Leeming D.J., Dam E.B. et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? // *Osteoarthr Cartil*. 2008. Vol. 16. P. 638–646.
34. Alexandersen P., Karsdal M.A., Byrjalsen I. et al. Strontium ranelate effect in postmenopausal women with different clinical levels of osteoarthritis // *Climacteric*. 2010. Vol. 14. P. 236–243.
35. Burr D.B., Gallant M.A. Bone remodeling in osteoarthritis // *Nat Rev Rheum*. 2012. Vol. 8. P. 665–673.

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

Опыт применения неомыляемых соединений авокадо и бобов сои (Пиаскледин) в лечении остеоартроза различной локализации

Профессор Н.В. Чичасова¹, профессор Л.И. Алексеева², профессор В.В. Бадочкин³, профессор Н.А. Шостак⁴

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

² ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

³ ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

⁴ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Мышечно-скелетные заболевания чрезвычайно распространены в популяции, поражают все возрастные группы, как правило, уменьшают функциональную способность больных вплоть до инвалидности, что приводит к экономическим нагрузкам и для самого больного, и для общества [1, 2]. Социально-экономический ущерб вследствие мышечно-скелетных заболеваний велик – в основном за счет болей в нижней части спины, остеоартроза (ОА) и ревматоидного артрита [2]. Боль является основным симптомом всех заболеваний суставов [3], при ОА именно боль определяет нетрудоспособность и ухудшение качества жизни [4]. В среднем распространенность клинически манифестного ОА в большинстве стран составляет около 10–12%. С возрастом нарастает частота обращения в связи с болью при ОА крупных суставов (до 25% и более) [5, 6].

Многие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако в настоящее время не вызывает сомнения, что ОА – заболевание со сложным патогенезом (рис. 1), так что изучение его звеньев до сих пор является актуальным. Данная патология рассматривается как гетерогенная группа заболеваний суставов, патоморфологически характеризующихся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости (включая микропереломы и образование кист) и образованием остеофитов, а также сопутствующим поражением других компонентов сустава (синовиальная оболочка, связки, капсу-

ла и периартикулярные мышцы). Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, остеофитозом, субхондральным склерозом, образованием кист и неровными костными контурами.

Основные звенья патогенеза ОА – дегенеративные процессы в хрящевой ткани, развитие воспаления в синовиальной оболочке и патологические процессы в субхондральной кости. Нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с превалированием катаболических процессов над анаболическими [7]. При ОА синтез хондроцитами гликозаминогликанов (ГАГ) снижается (табл. 1) [8]. Снижается синтез коллагена II типа с повышением синтеза коллагена I, III, X типов. Активация хондроцитов приводит не только к ухудшению синтеза полноценных компонентов матрикса хряща, но и к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) -1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), оксида азота [9]. Важная роль в деградации хряща принадлежит матриксным металлопротеиназам (ММП) [10], основными мишенями которых становятся структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (протеогликаны и коллаген 2-го типа). Кроме того, коллагенолитические ММП влияют и на функциональную активность клеток субхондральной кости, усугубляя остеокластическую резорбцию [11].

Возможность использовать растительные соединения при ОА представляет большой интерес. Известно, что бромелайн – экстракт ананаса обладает противовоспалительным и анальгетическим действием при ОА [12], вытяжка из куркумы – противовоспалительной активностью [13]. Масло авокадо и сои содержит биологически активные компоненты – неомыляемые липиды



Рис. 1. Патофизиологическая диаграмма ОА

Таблица 1. Синтетическая активность хондроцитов при различной тяжести ОА и у здоровых людей [8]

Ткань	Головка бедра		Кондиллус бедра	
	Число больных	Синтез ГАГ (M±σ)	Число больных	Синтез ГАГ (M±σ)
Без ОА	185	3,63±0,30	15	6,02±0,41
ОА легкий	101	2,45±0,15	12	3,76±0,16
ОА умеренный	74	2,01±0,14	15	2,39±0,14
ОА тяжелый	66	1,31±0,14	5	1,95±0,1
Весь ОА	486	1,88±0,38	60	3,73±0,36

(фитостерол, β -ситостерол, кампестерол и стигмастерол) [14]. Фитостерол ингибирует абсорбцию холестерина и препятствует его эндогенному биосинтезу [15]. Также было показано, что фитостерол и частично β -ситостерол являются противовоспалительными агентами с антиоксидантной и анальгетической активностью [16–18]. Стироловые экстракты из различных растений в экспериментах на животных показали противовоспалительное действие [19, 20].

Неомыляемые соединения авокадо и сои (Пиаскледин) продемонстрировали разнообразное влияние на патологические значимые активные соединения, участвующие в деградации хряща. В культуре хондроцитов, полученных при экспериментально вызванном ОА, было показано их ингибирующее влияние на стромелизин, что приводило к увеличению синтеза агреканов [21]. *In vitro* отмечалось уменьшение активности ММП, индуцируемое ИЛ-1, синтеза оксида азота и эйкозаноидов (агентов, участвующих в деградации хряща и формировании воспаления) [22], кроме подавления активности ММП-2 и ММП-3, более высокая концентрация неомыляемых соединений авокадо и сои вызывала нарастание эндогенного тканевого ингибитора металлопротеиназ [21]. При тестировании неомыляемых соединений авокадо и сои на суставном хряще было показано, что комбинация этих соединений в отношении 1:2 более эффективна, чем неомыляемые фракции авокадо или сои, используемые по отдельности или в других соотношениях [23]. Такая комбинация вызывала достоверное снижение активности стромелизина, экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-8 и активности коллагеназы. В данном исследовании уровень простагландина (ПГ) E2 снижался при любой концентрации соединений, а в исследовании L. Lipiello et al. [24] подавление повышенного уровня ПГЕ2 после экспозиции клеток с ИЛ-1 на 45–54% происходило при использовании неомыляемых соединений авокадо и сои именно в дозе, используемой в коммерческом препарате, но не меньше, что было подтверждено и в других исследованиях [25, 26]. При использовании культуры макрофагов также было показано уменьшение концентрации ПГЕ2 при добавлении фитостерола [27]. Антикатаболическое действие неомыляемых соединений авокадо и сои приводило к стимуляции продукции коллагена и протеогликана – предположительно за счет увеличения синтеза трансформирующего фактора роста β [28], а также ингибитора активатора плазминогена-1 [29], который принимает участие в повреждении хряща как вследствие прямого воздействия (путем деградации протеогликанов), так и опосредованно – через стимуляцию металлопротеиназ.

Хотя стеролы составляют наибольшую фракцию неомыляемых соединений авокадо и сои, другие компоненты этого соединения, включая α - и β -амирин, также могут осуществлять противовоспалительное и, возможно, анаболическое действие [19, 30].

При ОА наиболее часто поражаются «нагруженные» суставы: коленные, тазобедренные и суставы позвоночника. Поражение мелких суставов кистей, дистальных и проксимальных, реже привлекает внимание исследователей. Однако эта локализация поражения, кроме косметического дефекта, приводит к формированию хронической боли и явной функциональной недостаточности кисти, ограничивая пациента в выполнении простейших бытовых функций.

Известно, что большинство препаратов, используемых в лечении, обладают симптом-модифицирующим действием, уменьшая боль. Такими препаратами являются и широко используемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и анальгетики (па-

рацетамол), и так называемые медленно действующие симптоматические средства (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)).

Для SYSADOA в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показана возможность замедлять прогрессирование заболевания (хондропротективное действие), т. е. структурно-модифицирующее действие. Однако основная цель лечения ОА (купирование боли) особенно отражена в рекомендациях Американского колледжа ревматологов (АКР), которые предлагают использование фармакологических препаратов только с целью уменьшения боли (табл. 2) [31]. Европейские рекомендации по ведению больных с гонартрозом [6] отмечают симптом-модифицирующий эффект SYSADOA и наличие у препаратов этой группы структурно-модифицирующего действия (табл. 3), а в рекомендациях EULAR по ведению больных с коксартрозом [32] отмечено, что SYSADOA имеют симптоматический эффект и низкую токсичность, но структурно-модифицирующий эффект достоверно не установлен.

Возможности **Пиаскледина**, применяемого для лечения ОА всех основных локализаций, являются предметом обсуждения в данном сообщении. Пиаскледин представляет собой неомыляемые соединения масла авокадо и соевых бобов, получаемые в результате гидролиза, в пропорции 1:2 (Пиаскледин, A1S2, Laboratoires Expancience, Courbevoise, France). Препарат принимается в дозе 300 мг 1 р./сут. Симптом-модифицирующий эффект Пиаскледина при ОА коленных и тазобедренных суставов изучен в ряде РКИ [33–36]. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ [33] оценена потребность в НПВП у 163 больных с умеренными и сильными болями при ОА коленных и тазобедренных суставов, получавших либо 300 мг/сут Пиаскледина, либо плацебо. Потребность в НПВП в течение 3-го мес. лечения была достоверно меньше в группе больных, получавших активный препарат, чем в группе плацебо (43,4 и 69,7% больных соответственно; $p < 0,001$), так же как и кумулятивная доза НПВП ($p < 0,001$).

В более длительном (8 мес.) плацебо-контролируемом РКИ [34] оценивалась динамика количественных показателей, отражающих боль при ОА за 6 мес. терапии у 164 больных с гон- и коксартрозом, а также сохранение эффекта в течение 2-х мес. наблюдения после окончания приема препаратов. Достоверное превосходство Пиаскледина по сравнению с плацебо было показано по следующим параметрам: уменьшение боли (оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), мм) с $p = 0,003$; уменьшение функционального индекса Лекена с $p < 0,001$. Также отмечено значительное уменьшение потребности в НПВП в основной группе по сравнению с

Таблица 2. Рекомендации АКР 2000: фармакологическое лечение ОА

Таблетированные препараты:

- Парацетамол,
- НПВП из группы ЦОГ-2 ингибиторов,
- Неселективные НПВП в комбинации с мизопростолом или ингибиторами протонной помпы,
- Неацетилированные салицилаты,
- Другие анальгетики: трамадол, опиоиды

Внутрисуставное введение:

- Глюкокортикоиды,
- Гиалуронат

Локальные средства:

- Капсацин, метилсалицилат

группой плацебо за время лечения – 48 и 63% больных соответственно ($p=0,054$). Особенно интересно, что наблюдается дальнейшее уменьшение потребности в НПВП и в течение 2-х мес. после отмены лечения, составившее к концу исследования соответственно 48 и 56,4% ($p<0,05$), подтверждающее наличие у Пиаскледина длительного и выраженного последствия.

Относительно короткое 3-месячное РКИ [35] преследовало цель сравнения с плацебо 2-х дозировок Пиаскледина – 300 и 600 мг/сут у 260 больных с ОА коленных суставов. Была подтверждена эффективность Пиаскледина, значительно превышающая эффективность плацебо. Отмечено, что более 70% больных за 3 мес.

приема Пиаскледина уменьшили суточную потребность в НПВП в 2 раза против 36% больных, получавших плацебо. Эффективность обеих дозировок Пиаскледина оказалась равной.

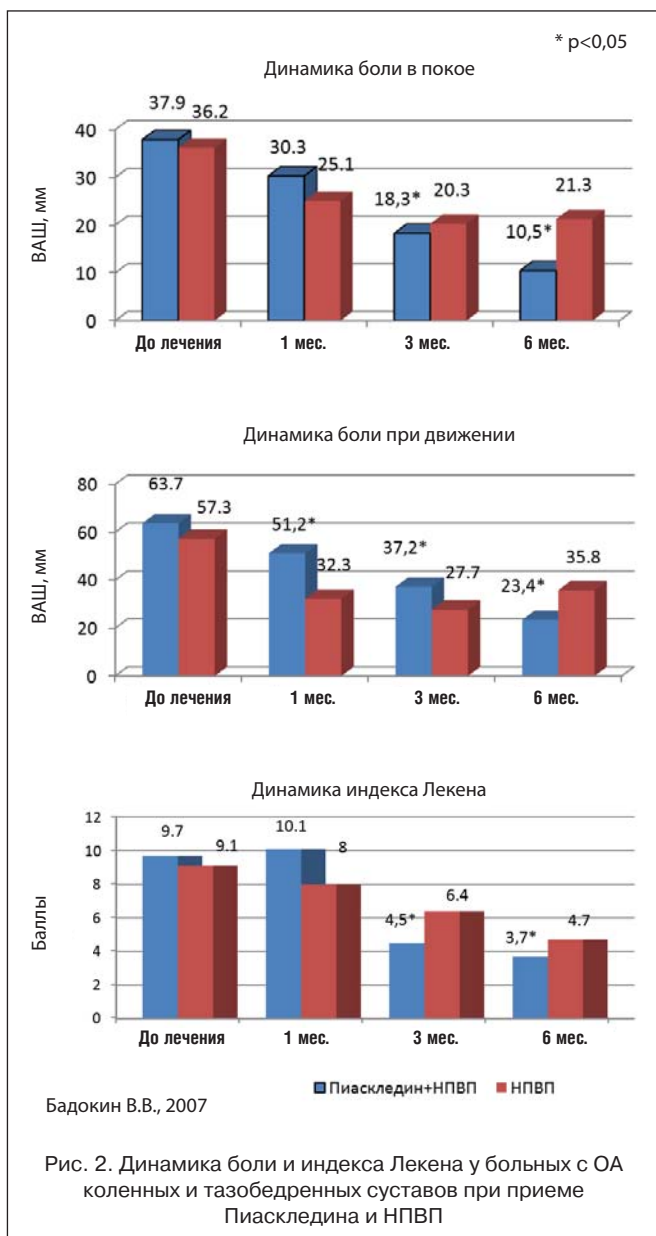
В отечественном открытом исследовании [36], включившем 92 пациента с ОА коленных, тазобедренных суставов, симптоматический эффект Пиаскледина ($n=46$) сравнивался с эффектом НПВП ($n=46$; суточная доза, эквивалентная 100 мг/с диклофенака) за 6-месячный период. Исходно группы больных были сопоставимы по демографическим данным, выраженности боли (не менее 30 мм по ВАШ), функциональному индексу Лекена (5 баллов и более). В группе больных, получав-

Таблица 3. Рекомендации EULAR 2003 по ведению больных гонартрозом и EULAR 2005 по ведению больных коксартрозом, основанные на данных доказательности и мнении экспертов

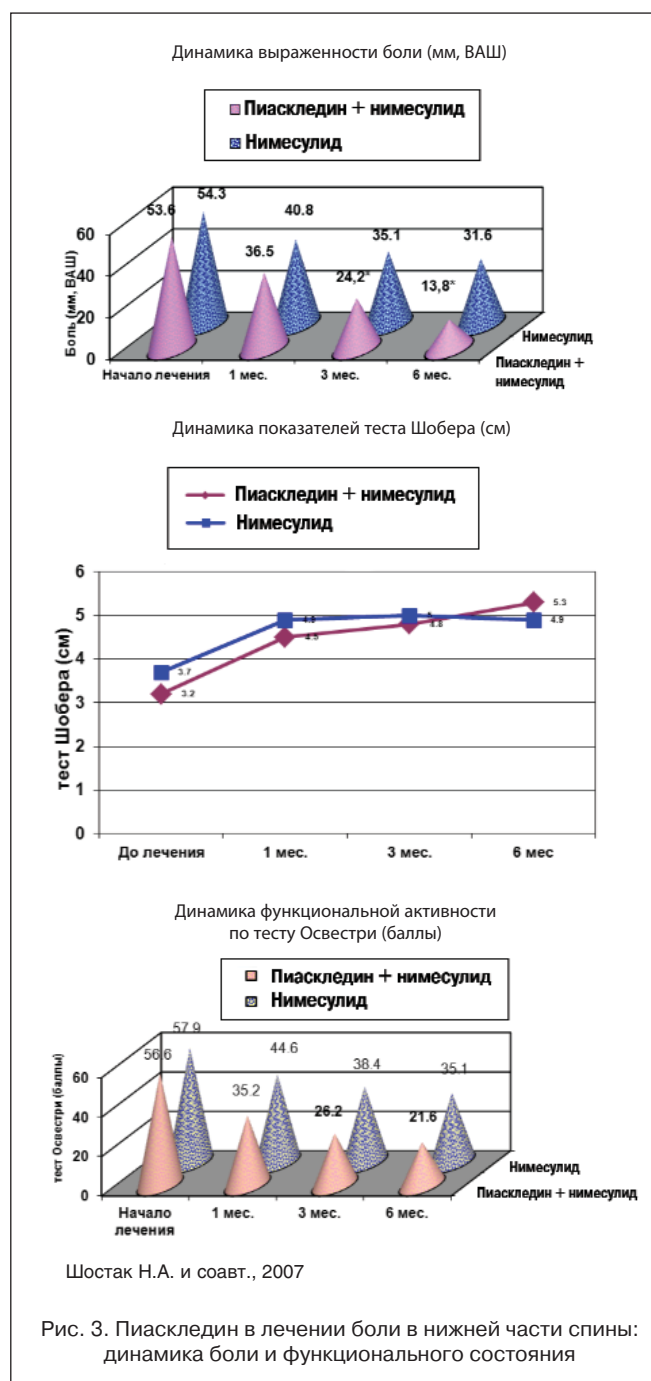
№	Рекомендации при гонартрозе	Рекомендации при коксартрозе
1.	Оптимальное ведение больных с гонартрозом проводится при комбинации нефармакологических и фармакологических методов	Оптимальное ведение больных с коксартрозом проводится при комбинации нефармакологических и фармакологических методов
2.	Лечение ОА коленного сустава проводится с учетом: а) факторов риска гонартроза (ожирение, нежелательные механические факторы, физическая активность); б) общих факторов риска (возраст, коморбидность, сопутствующая терапия); в) выраженности боли и функциональных затруднений; г) симптомов воспаления – например, выпота в полость сустава; д) локализации и выраженности структурных повреждений	Лечение ОА тазобедренного сустава проводится с учетом: а) факторов риска коксартроза (ожирение, нежелательные механические факторы, физическая активность, дисплазия); б) общих факторов риска (возраст, коморбидность, сопутствующая терапия); в) выраженности боли, функциональных затруднений, увечий; г) локализации и выраженности структурных повреждений; д) пожеланий и ожиданий больного
3.	Нефармакологическое лечение ОА коленного сустава включает регулярное обучение больного, упражнения, приспособления (палки, костыли, ортезы), снижение веса	Нефармакологическое лечение ОА тазобедренного сустава включает регулярное обучение больного, упражнения, приспособления (палки, костыли, ортезы) и снижение веса при наличии ожирения
4.	Парацетамол – анальгетик первой линии, предпочтение при длительном приеме оральным анальгетикам	С учетом эффективности и безопасности парацетамола (до 4 г/сут) он используется первым, предпочтение при длительном приеме оральным анальгетикам
5.	Локальные аппликации (НПВП, капсаицин) клинически эффективны и безопасны	НПВП в наименьших эффективных дозах используют при недостаточном эффекте парацетамола. У пациентов с риском ЖКТ-осложнений используют неселективные НПВП в комбинации с эффективными гастропротекторами или селективные ЦОГ-2 ингибиторы
6.	НПВП используют при недостаточном эффекте парацетамола. У пациентов с риском ЖКТ-осложнений используют неселективные НПВП в комбинации с эффективными гастропротекторами или селективные ЦОГ-2 ингибиторы	Опиоидные анальгетики с парацетамолом или без используют у пациентов, которым НПВП, включая ЦОГ-2 ингибиторы, противопоказаны, или они не эффективны и/или плохо переносятся
7.	Опиоидные анальгетики с парацетамолом или без используют у пациентов, которым НПВП, включая ЦОГ-2 ингибиторы, противопоказаны, или они не эффективны и/или плохо переносятся	SYSADOA (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин, гиалуроновая кислота) имеют симптоматический эффект и низкую токсичность, но выраженность эффекта мала, отбор пациентов недостаточно определен, а структурно-модифицирующее действие и фармакоэкономические преимущества не строго доказаны
8.	SYSADOA (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин, гиалуроновая кислота) имеют симптоматический эффект и могут модифицировать структуру	Внутрисуставные инъекции стероидных препаратов (проводятся под контролем УЗИ или рентгена) показаны при обострении болей, не купируемых применением анальгетиков или НПВП
9.	Внутрисуставные инъекции длительно действующих глюкокортикоидов показаны при обострении болей в колене, сопровождающихся выпотом	Остеотомия и хирургические процедуры не на суставе могут быть проведены молодым пациентам с симптоматическим коксартрозом, особенно при наличии дисплазии или варисной/вальгусной деформации
10.	Эндопротезирование показано больным с доказанным рентгенологически гонартрозом, рефрактерных к лечению боли и функциональной недостаточности	Эндопротезирование показано больным с доказанным рентгенологически коксартрозом, рефрактерных к лечению боли и функциональной недостаточности

ших НПВП, анальгетический эффект проявлялся раньше, через 1 мес. снижение боли в покое и особенно при движении было более выраженным (достоверно отличаясь для последнего показателя, $p < 0,05$) (рис. 2). Однако после 3-х мес. терапии позитивная динамика боли в группе, принимавшей Пиаскледин, была достоверно более выражена, чем в группе сравнения ($p < 0,05$ для обоих показателей). При этом спустя 3 мес. потребность в НПВП в группе, получавшей Пиаскледин, уменьшилась более чем в 2 раза, а к концу исследования – в 3 раза. В эти же сроки отмечено и достоверно большее улучшение по индексу Лекена ($p < 0,05$ через 3 и 6 мес.). На фоне приема Пиаскледина через 3 мес. терапии индекс Лекена уменьшался более чем в 2 раза, а к концу 6-го мес. – почти в 3 раза. В большей степени при приеме НПВП уменьшалась интенсивность утренней скованности, хотя и без достоверных отличий от основной группы. По всей вероятности, анальгетический эффект Пиаскледина определяется не только противовоспалительным действием, но и его многогранным влиянием на цитокин-опосредованные патологические эффекты при ОА.

Структурно-модифицирующий эффект Пиаскледина был оценен в 2-х многоцентровых плацебо-контроли-



руемых РКИ [37, 38]. Исследование, проведенное M. Lequesne et al. в 2002 г., включило 163 пациента с одно- или двухсторонним коксартрозом. Стадия по Kellgren и Lawrence к началу исследования была I–II. Обязательным критерием включения в исследование было зарегистрированное рентгенологически сужение щели тазобедренного сустава, все больные отмечали постоянную боль в пораженных суставах продолжительностью не менее 6 мес., индекс Лекена был 4 балла и более. Рандомизированно пациенты были разделены на 2 группы: 85 больных весь срок исследования получали 300 мг/сут Пиаскледина, а 78 больных получали плацебо. По демографическим и клиническим параметрам группы были сопоставимы. В целом в обеих группах отмечалась сходная динамика изменения суставной щели, но среди больных, имевших ширину суставной щели в начале исследования менее 2 мм, прием Пиаскледина уменьшил отрицательную динамику по сравнению с плацебо прак-



тически в 2 раза: при приеме Пиаскледина уменьшение ширины щели в год составило 0,24 мм, на фоне плацебо – 0,47 мм ($p < 0,05$).

Второе исследование E. Maheu et al., опубликованное в 2013 г., было проведено в течение 3-х лет, включило 399 больных с коксартрозом при наличии клинической симптоматики (постоянная или рецидивирующая боль в течение последнего года и ощущаемая не менее половины времени за последние 3 мес., альго-функциональный индекс Лекена для тазобедренного сустава – от 3 до 10 баллов). В этом исследовании оценка изменения суставной щели в тазобедренном суставе была первичной конечной точкой и проводилась независимым оценщиком (рентгенограммы были «заслеплены») в соответствии с последними рекомендациями по стандартным позициям и методике рентгенологического обследования тазобедренных суставов [39–41]. Включались пациенты с передне-латеральным или передне-медиальным поражением, величина щели должна была варьировать от 1 до 4 мм. Учитывая, что уже после начала исследования международный консенсус [42–44] не рекомендовал использовать изменение суставной щели в качестве первичной конечной точки в связи с трудностью трактовки такого изменения (неравномерность и несимметричность изменений), то дополнительно в группах больных, получавших Пиаскледин или плацебо, оценивалось число больных с рентгенологическим прогрессированием. Прогрессирование деструкции регистрировалось, если уменьшение суставной щели было $\geq 0,5$ мм за 3 года. Среди больных, закончивших исследование (по 170 пациентов в каждой группе), уменьшение суставной щели за 3 года составило -0,67 мм в группе плацебо и -0,64 мм в группе больных, получавших активный препарат (разница 0,034 мм; 95%CI -0,156 до 0,225), различия не достоверны ($p=0,72$) (табл. 4). При этом, как видно из данных таблицы 4, достоверно меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием сужения суставной щели при лечении Пиаскледидом (40,4%), чем в группе плацебо (50,3%) ($p=0,040$).

Интересны данные о возможности Пиаскледина влиять на боль при спондилоартрозе у 30 больных в течение 6 мес. [45]. Для группы больных, получавших Пиаскледин (основные группы), рандомизированно подбирались равная по численности и основным показателям группа сравнения, получавшая НПВП (нимесулид 200 мг/сут). Оценивались исходно и через 1, 3, 6 мес. уровень болей по ВАШ в покое и при движении в суставах и спине, тест Шобера, функциональный индекс Освестри. Регистрировалась суточная потребность в НПВП. Критериями включения были: уровень боли в спине >40 мм по ВАШ, индекс Лекена >5 баллов.

На фоне применения терапии Пиаскледидом у больных с болями в спине ($n=15$) наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома, в т. ч. по мере увеличения длительности приема исследуемого препарата (рис. 3). К 3 мес. лечения уменьшение выраженности боли в спине было статистически значимо ($p < 0,05$) только у больных, получавших Пиаскледин. К концу 6 мес. терапии в сравнении с исходным уровнем интенсивность боли в спине уменьшилась в основной группе на 74,2%, а в контрольной – лишь на 41,8%. Динамика

функционального состояния позвоночника (тест Шобера) на фоне назначенной терапии носила положительный характер в обеих группах пациентов, однако статистически значимых изменений по данному показателю ни в одной из групп получено не было. Отмечается значимое улучшение функциональной активности позвоночника к 1-му мес. лечения в обеих группах пациентов, однако в группе комбинированной терапии с применением Пиаскледина сохраняется тенденция к нарастанию функциональной активности по мере увеличения длительности терапии (рис. 3). Показатели, отражающие функциональное состояние пациентов при боли в спине, имеют сходную динамику с показателями интенсивности болевого синдрома в спине по ВАШ. Повышение двигательной активности больных, отраженное в снижении индекса Освестри, со статистически значимым преобладанием отмечалось в основной группе больных к 3-му мес. лечения ($p < 0,05$).

В контрольной группе положительная динамика данного показателя имела статистически значимые отличия только к 6-му мес. терапии ($p < 0,05$). Среди больных анализируемой группы были больные с узелковым ОА. Была получена отчетливая положительная динамика боли (ВАШ, мм) в проксимальных и дистальных суставах кистей. Уже к 1-му мес. лечения в основной группе пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе подобной закономерности отмечено не было. К 3-му мес. лечения интенсивность боли в основной группе уменьшилась в 2,4 раза, а в контрольной – в 1,5 раза. При подсчете числа болезненных узелков в ходе проводимого лечения также отмечалась значительная положительная динамика, при этом в основной группе больных уменьшение числа болезненных суставов было статистически значимым уже в 1-й мес. лечения ($p < 0,05$). Однако к 3 мес. терапии изучаемые показатели достигли сходных значений в обеих группах больных.

Поскольку оценка влияния Пиаскледина на выраженность симптомов ОА с локализацией в мелких суставах кистей специально не проводилась, было запланировано исследование по оценке эффективности и безопасности Пиаскледина в сравнении с терапией ибупрофеном (ИП) у пациентов с ОА суставов кистей [29]. В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов обоего пола (женщин – 37, мужчин – 3; средний возраст – $65,3 \pm 6,9$ года) с ОА суставов кистей, удовлетворяющих критериям Althman et al. (1995) с болью в суставах кистей более 40 мм по ВАШ. Все пациенты регулярно принимали НПВП в течение не менее 30 дней за последние 3 мес. 20 больных (основная группа) принимали Пиаскледин 300 мг/сут и ИП 1200 мг/сут, остальные 20 пациентов (группа сравнения) – ИП 1200 мг/сут. Длительность наблюдения составила 4 мес. Далее у части больных терапия Пиаскледидом была продолжена в течение еще 8 мес. (всего 12 мес.) для оценки эффективности и безопасности длительного лечения, а также влияния препарата на рентгенологические изменения при ОА суставов кистей. Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям: 1) функциональный индекс AUSCAN (боль, скованность, состояние

Таблица 4. Результаты анализа изменения суставной щели на рентгенограммах таза или тазобедренных суставов с использованием мануальной радиоохондрометрии и числа прогрессирующих за 3 года больных

Параметр	Плацебо	Пиаскледин	P	OR/Diff	95% CI
Изменение суставной щели (мм) (средняя (SD))	-0,672 (0,066)	-0,638 (0,070)	0,723	0,034 (0,096)	-0,156–0,224
Прогрессирующие больные (%)	50,3	40,4	0,040	1,63	1,023–2,543

функции суставов); 2) модифицированный функциональный индекс Дрейзера (FHOA); 3) оценка эффекта от проводимой терапии врачом (лучше, хуже, без изменений); 4) оценка эффекта от проводимой терапии пациентом (лучше, хуже, без изменений); 5) суточная потребность в пероральных НПВП и/или анальгетиках. Эти параметры анализировались до начала лечения (визит 1) и каждый месяц в последующем. Нежелательные явления и оценка эффективности от проводимой терапии регистрировались на каждом визите.

Достоверные показатели уменьшения боли были зарегистрированы у всех больных через 2 мес. терапии и сохранялись до конца лечебного периода (табл. 5). В конце лечебного периода, т. е. через 4 мес. терапии, улучшение было отмечено у всех больных, получавших Пиаскледин + ИП, по сравнению с 65% пациентов в группе, принимавшей только ИП. В конце продленной фазы исследования (через 1 год) 100% больных оценили свое состояние как улучшение. Показатели боли на фоне приема Пиаскледина + ИП были гораздо ниже, чем при приеме только ИП ($97,6 \pm 63,9$ мм против $131,5 \pm 89,4$ мм соответственно) (рис. 4), но статистически значимых различий выявлено не было, возможно, из-за малочисленности групп. Достоверные показатели уменьшения боли сохранялись у всех больных через 12 мес. терапии. При оценке скованности в мелких суставах достоверные различия с исходным показателем были отмечены при всех визитах только в основной группе. Учитывая, что боль часто сочетается с утренней скованностью и является признаком вторичного синовита, данные результаты подтверждают, что Пиаскледин обладает хорошей противовоспалительной активностью. Анализ состоя-

ния функции суставов показал достоверное улучшение показателей в 1-й группе уже через 2 мес. терапии, в то время как во 2-й группе улучшение было отмечено только на 3-м мес. лечения. В конце наблюдения достоверное улучшение функционального состояния суставов отмечено в основной группе ($235,5 \pm 116,8$ мм против $318,3 \pm 131,0$ мм в группе сравнения; $p < 0,05$), что свидетельствует о большей эффективности комбинации Пиаскледина + ИП. Суммарный индекс Auscap достоверно снижался через 2 мес. терапии в 1-й группе и только через 3 мес. – в группе сравнения. При оценке функционального состояния суставов (индекс Дрейзера) достоверные изменения были отмечены у всех больных через 2 мес. терапии и сохранялись до конца лечения. При сравнении динамики анализируемых параметров за первые 4 мес. (рис. 4) и при продолжении терапии до 12 мес. (рис. 5) можно отметить, что уменьшение боли, скованности, улучшение функции в первые 4 мес. терапии происходят постепенно, но при продолжении лечения до 8 мес. (визит 6) заметно резкое нарастание эффекта. Эти наблюдения подводят к предположению, что лечение медленно действующим препаратом (каковым является Пиаскледин) следует продолжать как минимум 6 мес., а при сохранении симптоматики ОА – и дольше.

Таким образом, Пиаскледин продемонстрировал симптом-модифицирующий эффект при лечении ОА любой локализации. Структурно-модифицирующий эффект препарата нуждается в дальнейших исследованиях, которые проводились бы в соответствии с современными требованиями, в первую очередь в отношении методики проведения рентгенологического исследования.

Реклама

**10 ЛЕТ УСПЕШНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ**



ПИАСКЛЕДИН® 300

**Пероральный хондропротектор с антицитокиновой активностью
для симптоматического лечения остеоартроза**



более 1 млн упаковок
в России в 2013 году

1 капсула в день
3-6 месяцев



Рекомендован EULAR для:

- ▶ уменьшения боли
- ▶ восстановления функции суставов
- ▶ замедления прогрессирования остеоартроза

EXPANSCIENCE™
LABORATOIRES

000 «ДИЛЕО Фарма»
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23, стр.5, пом. VI, ком. №26
Тел./факс: 8-(499)-503-96-53

ДИЛЕО
фарма

В 2008 г. был проведен метаанализ РКИ Пиаскледина [46]. Из 20 РКИ для анализа были отобраны 4 РКИ [33–35, 37], в которых приняли участие 664 пациента с ОА тазобедренных (41,4%) и коленных суставов (58,6%), из которых 336 больных получили Пиаскледин по 300 мг/сут и 328 – плацебо в течение 6 мес. Пиаскледин превосходил плацебо по влиянию на боль (среднее уменьшение боли по ВАШ составило 10,7% при гонартрозе и 11,3% при коксартрозе; $p=0,04$) и на функциональный индекс Лекена ($p=0,0003$) (рис. 6). В 3-х исследованиях отмечался достоверно больший, чем при применении плацебо, положительный эффект Пиаскледина, только в исследовании M. Lequesne et al. [37] симптоматический эффект Пиаскледина не отличался от эффекта плацебо. Напомним, что основным критерием отбора больных в это исследование было значимое уменьшение ширины суставной щели тазобедренного сустава. А поскольку при ОА хорошо известна диссоциация между клиническими и рентгенологическими проявлениями ОА, возможно, группа больных не имела выраженных симптомов ОА. В отечественных исследованиях Пиаскледин продемонстрировал отчетливое и достоверное преимущество перед активными препаратами из группы НПВП в подавлении боли и улучше-

нии функции больных. Отмечено, что сроки лечения должны составлять не менее 6 мес. [29, 36].

Высокая безопасность Пиаскледина отмечена во всех клинических исследованиях, в которых не было зарегистрировано каких-либо значимых побочных эффектов или случаев передозировки препарата при его длительном приеме. Немаловажным аспектом безопасности является отсутствие значимых лекарственных взаимодействий Пиаскледина с известными препаратами. Особенно это важно для пожилых больных ОА, принимающих довольно широкий набор препаратов для лечения сопутствующих заболеваний.

Таким образом, **Пиаскледин** продемонстрировал достоверный симптоматический эффект при ОА крупных и мелких суставов (включая суставы позвоночника), развивающийся в первые месяцы применения и нарастающий при продолжении лечения до 6–12 мес. Структурно-модифицирующий эффект оценивался только при коксартрозе и показал, что препарат предпочтительнее использовать на ранних рентгенологических стадиях ОА, когда можно добиться замедления прогрессирования, а при длительном использовании Пиаскледина (3 года) прогрессирующее сужение суставной ще-

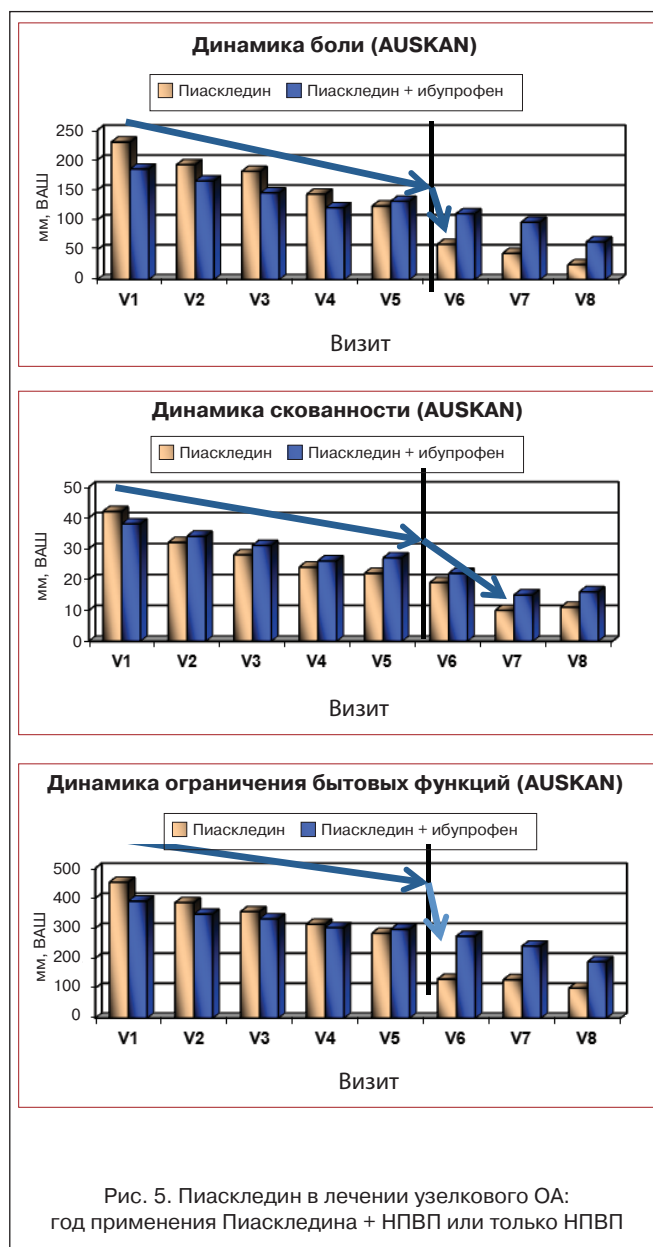
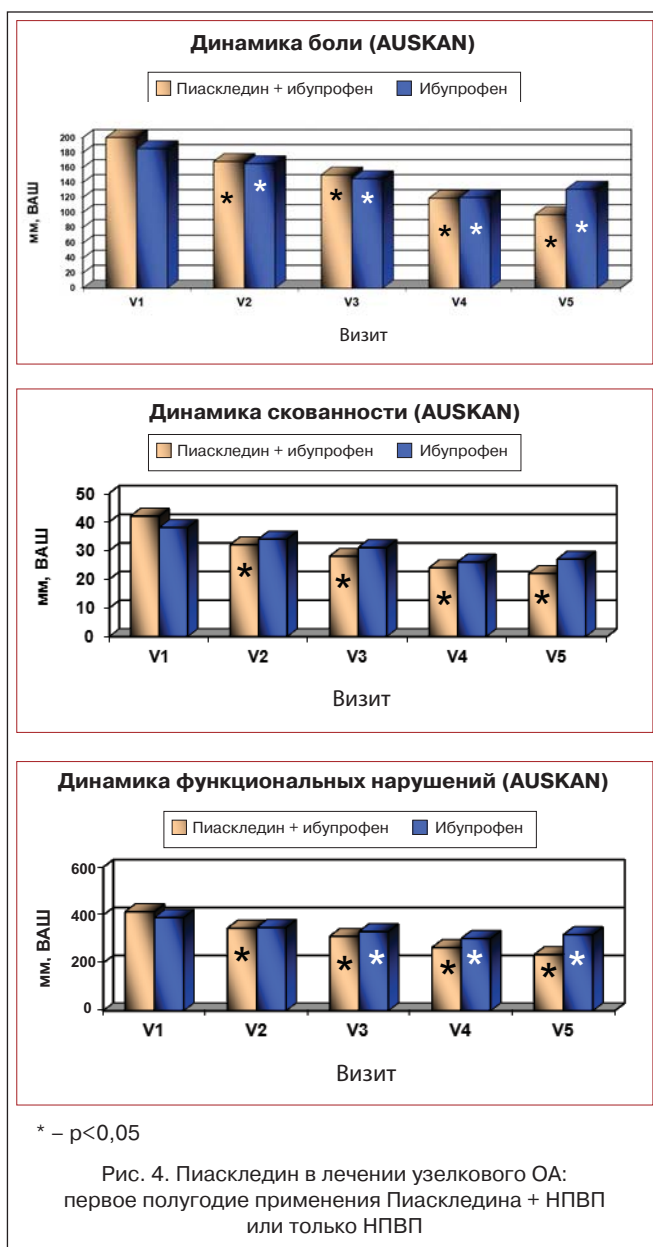


Таблица 5. Динамика показателей функциональных индексов у больных с ОА суставов кистей на фоне приема Пиаскледина + ИП (ПС+ИП) и ИП (M±SD)

Параметры	Исходно		1 мес.		2 мес.		3 мес.		4 мес.	
	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП	ПС + ИП	ИП
Боль, мм	200,3±53,8	185,9±49,0	168,1±71,3	166,5±58,8	150,8±64,7*	145,8±69,8*	119,9±64,4*	120,2±88,7*	97,6±63,9*	131,5±89,4*
Скованность, мм	41,8±13,7	38,5±16,6	31,6±17,0*	34,0±16,6	28,3±14,6*	31,4±17,1	24,5±14,2*	26,2±24,6	22,0±15,6*	27,0±24,4
Состояние функции суставов, мм	413,7±122,4	390,7±98,8	345,5±133,5	347,8±100,2	311,8±118,6*	331,4±116,0	264,8±116,8*	302,6±139,0*	235,5±116,8**	318,3±131,0
Суммарный индекс AUSAap, мм	655,9±170,8	615,2±148,7	545,3±216,0	548,4±165,8	491,1±193,3*	508,7±190,7	408,7±188,9*	449,1±239,4*	355,2±188,6*	476,8±230,6*
Суммарный индекс Дрейзера, баллы	14,6±3,3	13,5±3,6	12,9±4,5	11,9±3,3	11,4±4,8*	10,5±7*	9,3±4,4*	8,2±3,5*	8,44±4,46*	8,5±4,24*

* Достоверность различия (p<0,05) по сравнению с исходным уровнем в группе.

** Достоверность различия (p<0,05) между группами

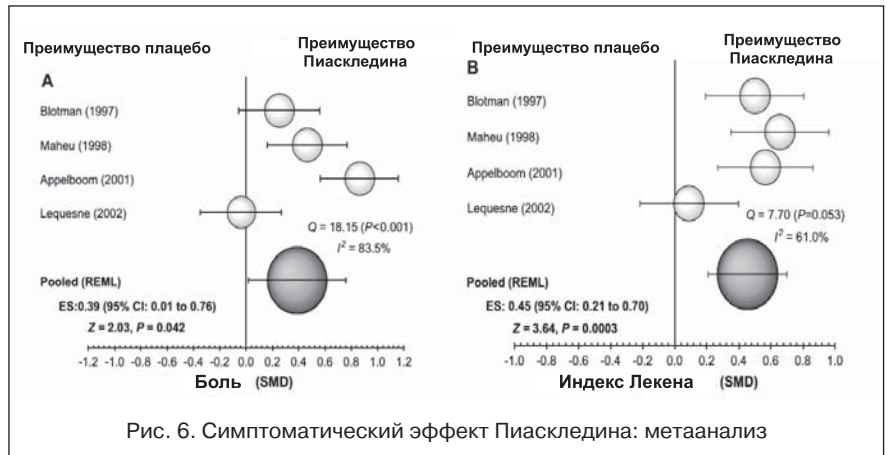


Рис. 6. Симптоматический эффект Пиаскледина: метаанализ

ли отмечается у достоверно меньшего числа больных по сравнению с таковым при приеме плацебо. Хорошая переносимость и возможность сочетания Пиаскледина с любыми лекарственными средствами позволяют использовать его у больных любого возраста, независимо от наличия коморбидных состояний. Препарат удобен для приема – 1 капсула в день, что, несомненно, увеличивает комплаентность в его применении больными.

Литература

1. Woolf A.D., Akesson K. Understanding the burden of musculoskeletal conditions. The burden is huge and not reflected in national health priorities // *BMJ*. 2001. Vol. 322. P. 1079–1080.
2. Woolf A.D. Healthcare services for those with musculoskeletal conditions: a rheumatology service. Recommendations of the European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology 2006 // *Ann Rheum Dis*. 2007. Vol. 67. P. 293–301.
3. Kazis L.E., Menan R.F., Anderson J.J. Pain in the rheumatic diseases. Investigation of a key health status component // *Arthritis Rheum*. 1983. Vol. 26. P. 1017–1022.
4. Van Baar M.E., Dekker J., Lemmens J.A. et al. Pain and disability in patients with osteoarthritis of hip or knee: the relationship with articular, kinesiological, and psychological characteristics // *J Rheumatol*. 1998. Vol. 25. P. 125–133.
5. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care // *Ann Rheum Dis*. 2001. Vol. 60. P. 91–97.
6. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for Internal Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCI-SIT) // *Ann Rheum Dis*. 2003. Vol. 62. P. 1145–1155.
7. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Howell D.S., Etiopathogenesis of osteoarthritis In: Koopman WJ., Ed *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* 13th edn. Baltimore: Williams & Wilkins 1969/1984/1997.
8. Reginster Ed.J.-E., Pelletier J.-P., Henrotin Y. Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects. Springer, 1999.
9. Насонов Е.Л., Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат (Структурм) при лечении остеоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность // *Тер. архив*. 2001. № 11. С. 87–89.
10. Murphy G., Lee M.H. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? // *Ann. Rheum. Dis*. 2005. Vol. 64. P. 44–47.
11. Andersen T.L., del Carmen Ovejero M., Kirkegaard T. et al. A scrutiny of matrix metalloproteinases in osteoclasts: evidence for heterogeneity and for the presence of MMPs synthesized by over cells // *Bone*. 2004. Vol. 35. P. 1107–1119.
12. Brien S., Lewith G., Walker A., Hicks S.M., Middleton D. Bromelain as a treatment for osteoarthritis: a review of clinical studies // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004. Vol. 1. P. 251–257.
13. Tohda C., Nakayama N., Hatanaka F., Komatsu K. Comparison of anti-inflammatory activities of six Curcuma rhizomes: a possible curcuminoid-independent pathway mediated by Curcuma phaeocaulis extract // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006. Vol. 3. P. 255–260.
14. Zorn J. New aspects in rheumatism therapy: experiences with a sitosterin preparation in chronic polyarthritis // *Med Welt*. 1981. Vol. 32. P. 135–138.
15. Ling W.H., Jones P.J. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects // *Life Sci*. 1995. Vol. 57. P. 195–206.
16. Bouic P.J. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001. Vol. 4. P. 471–475.
17. De Jong A., Plat J., Mensink R.P. Metabolic effects of plant sterols and stanols (review) // *J Nutr Biochem*. 2003. Vol. 14. P. 362–369.
18. Gupta M.B., Nath R., Srivastava N., Shanker K., Kishor K., Bhargava K.P. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta sitosterol // *Planta Med*. 1980. Vol. 39. P. 157–163.
19. Deepak M., Handa S.S. Anti-inflammatory activity and chemical composition of extracts of verbena officinalis // *Phytother Res*. 2000. Vol. 14. P. 463–465.
20. Soeken K.L. CAM therapies for arthritis-related pain: the evidence from systemic reviews // *Clin J Pain*. 2004. Vol. 20. P. 13–18.
21. Kut-Lasserre C., Miller C.C., Ejei A.L. et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture // *J Periodontol*. 2001. Vol. 72. P. 1685–1694.
22. Henrotin Y.E., Sanchez C., Deberg M.A., Piccardi N., Guillo G.B., Msika P. et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritis chondrocytes // *J Rheumatol*. 2003. Vol. 30. P. 1825–1834.

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

Новая форма хондроитина сульфата в терапии остеоартроза

Профессор В.В. Бадюкин

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Остеоартроз (ОА) – наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание, которое приводит к нарушению функциональной способности опорно-двигательного аппарата и существенному ухудшению качества жизни [1]. Это заболевание представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что связано с большой его распространенностью, хроническим прогрессирующим течением, необходимостью проведения терапии на протяжении многих месяцев и лет, нередко торпидностью к проводимой терапии, большим спектром коморбидных заболеваний, ассоциированных с этой патологией. ОА закономерно приводит к временной и стойкой потере трудоспособности.

Распространенность ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей возрастает с возрастом, ОА встречается чаще у женщин, чем у мужчин. После 60–70 лет в той или иной степени это заболевание развивается практически у всех людей, и примерно у половины из них выявляется его клиническая симптоматика. В Европейском союзе насчитывается около 100 млн больных ОА [2]. Распространенность только ОА коленного сустава в Западной Европе составляет 18–25% у мужчин и 24–40% у женщин в возрасте 60–79 лет, причем она неуклонно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения.

Существуют различные определения ОА. Согласно одному из них, ОА входит в гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими и клиническими признаками, а также общим исходом, приводящим к полной потере хряща. Это заболевание, по определению В.А. Насоновой, – анатомо-клинический синдром, характеризующийся большой механического типа у лиц старше 45 лет с соответствующими рентгенологическими данными. По нашему мнению, наиболее адекватно отражает характер этого заболевания определение, согласно которому ОА рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов с поражением прежде всего гиалинового хряща и субхондральной кости в результате сложного комплекса биомеханических, биохимических и/или генетических факторов [В.В. Бадюкин, 2012].

Несмотря на то, что ОА – группа патогенетически близких заболеваний, имеющих различные факторы риска для своего развития, наблюдаются однотипные морфологические и клинические проявления ОА. В основном это прогрессирующая потеря гиалинового хряща и ремоделирование субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением. Патологические изменения при этом заболевании проявляются истончением и разволокнением суставного хряща, костным венозным стазом и внутримедуллярной гипертензией, трабекулярными микропереломами, субхондральным остеосклерозом, образованием остеофитов, кистовидной перестройкой периартикулярной кости и нестабильностью суставов с развитием их подвывихов. Все эти изменения требуют дифференцированной терапии для снижения их выраженности и купирования.

В чем причина развития ОА? Происходит деградация хряща с уменьшением его объема, которая обусловлена избыточной механической нагрузкой на хрящ и субхондральную кость и неспособностью тканей сустава адекватно противостоять этой нагрузке из-за ограничения репаративных возможностей. Патологическое действие механической нагрузки осуществляется благодаря механорецепторам, расположенным на хондроцитах, а это, в свою очередь, приводит к экспрессии металлопротеиназ (коллагеназа, стромелизин и др.) и провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) -1, который активирует воспаление, деградацию субхондральной кости и гиалинового хряща. Металлопротеиназы способствуют разрушению коллагеновой сети и протеогликанов – основной молекулы, осуществляющей механическую функцию хрящевой ткани.

В основе деградации хряща лежит недостаточный синтез хондроцитами полноценных протеогликанов – основных составляющих патологических нарушений при этом заболевании. В реализации этих изменений участвуют как клеточные факторы, так и растворимые медиаторы [3–5]. К клеточным факторам относятся хондроциты гиалинового хряща, остеоциты и остеобласты субхондральной кости, синовиоциты и мононуклеарные клетки синовиальной оболочки. Что касается растворимых медиаторов, то они вырабатываются хондроцитами, а также синовиоцитами и инфильтрирующими мононуклеарными клетками. Растворимые медиаторы включают провоспалительные цитокины, протеиназы, оксид азота и липидные медиаторы (лептин, адипонектин, вистатин, резистин). Адипокины являются новым классом растворимых медиаторов, участвующих в деградации хряща. Субхондральные остеобласты также способны продуцировать растворимые медиаторы, такие как инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (IGF-1), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), ИЛ-6, липидные медиаторы, протеиназы, фибронектин и нейропептиды.

Большое значение в развитии патологических изменений при ОА принадлежит биомеханическим нарушениям. Механический стресс приводит к активации интегринового рецептора (механорецептора), экспрессии митоген-активированного белка – киназы и ядерного фактора карра В (NF-κB).

Воспаление в тканях сустава приводит к развитию рецидивирующего вторичного (реактивного) синовита, хондрита, остита и периартрита. Воспаление является важной составляющей патогенеза этого заболевания и предиктором неблагоприятного течения заболевания (рис. 1). В частности, синовит рассматривается как один из признаков ОА, который встречается у половины больных. Полагают, что воспаление в тканях сустава способствует прогрессированию морфологических изменений, в т. ч. и структурных изменений гиалинового хряща [6].

Не меньший интерес вызывает ремоделирование субхондральной кости с формированием остеофитов, тем более что это наблюдается уже на ранней стадии ОА

и, по-видимому, является результатом локальной продукции анаболических факторов роста, таких как IGF-1 и TGF-β. Значение изменений в субхондральной кости в патогенезе ОА доказывают ее воспаление, которое предшествует клинической манифестации этого заболевания (по данным сцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии), и склероз, проявляющийся до развития дефектов хряща. В ремодулировании кости/хряща и формировании остеофитов ведущую роль играют ростовые факторы.

Основные направления лечения ОА:

- устранение внешних причин, способствующих развитию этого заболевания и его прогрессированию;
- воздействие на проявления реактивного артрита или сопутствующих периартритов, что предусматривает назначение противовоспалительной терапии;
- влияние на обмен суставного хряща, т. е. проведение симптом-модифицирующей терапии медленного действия (противоартрозной) терапии;
- восстановление функции пораженных суставов, что обосновывает применение большого спектра реабилитационных мероприятий, включая и методы хирургической коррекции.

Медикаментозные препараты, используемые в терапии ОА, делятся на 2 основные группы: симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. К первым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также глюкокортикоиды, которые при этом заболевании применяются только внутрисуставно, причем не более 3–4 раз в один сустав на протяжении 1 года. Иногда их применяют периартикулярно, например, при синдроме «гусиной лапки». Что же касается структурно-модифицирующих (базисных, хондромодулирующих, противоартрозных, симптоматических медленно действующих) препаратов, то они способны контролировать течение заболевания, стабилизировать или привести к обратному развитию имеющиеся изменения в тканях сустава путем коррекции нарушенного метаболизма гиалинового хряща. Если первая группа препаратов направлена на купирование боли в суставах или значительное уменьшение их интенсивности, а также восстановление функции опорно-двигательного аппарата, то вторая – на замедление темпов прогрессирования заболевания, стабилизацию структурных изменений в гиалиновом хряще, а также на профилактику изменений в непо-раженном суставе, что, по существу, и составляет основ-

ное содержание вторичной профилактики ОА. Терапия ОА является комплексной и определяется выраженностью воспалительной реакции, степенью функциональной недостаточности (ФН), структурными изменениями и наличием сопутствующих заболеваний.

Противоартрозные препараты или симптоматические препараты медленного действия способствуют стимуляции хондроцитов к выработке полноценного межклеточного матрикса гиалинового (суставного) хряща, снижению активности лизосомальных ферментов, активируют анаболические процессы в матриксе хряща (стимулируют продукцию протеогликанов и коллагена), подавляют катаболические процессы, тормозят апоптоз хондроцитов, увеличивают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и НПВП. Кроме того, они снижают активность металлопротеиназ (фосфолипазы А2, коллагеназы, стромелизина) и провоспалительных цитокинов, что приводит к уменьшению активности воспаления в тканях сустава. Помимо этого, они активируют анаболические процессы в матриксе хряща. В последнее время выявлен молекулярный механизм действия таких препаратов, который заключается в их влиянии на фактор активации провоспалительных генов – NF-κB [2]. В результате такого влияния уменьшается экспрессия провоспалительных генов (ИЛ-1, фактор некроза опухоли-α) и снижается синтез белков, участвующих в воспалительном каскаде дегградации хряща, включая циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ-2) и металлопротеиназы.

Для базисной терапии ОА предложено большое количество различных препаратов, хотя многие из них не имеют достаточной доказательной базы. Наиболее широкое применение нашли так называемые структурные аналоги хряща, к которым относятся хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамин.

ХС является сульфатированным глюкозамингликаном. Он относится к основным компонентам экстрацеллюлярного матрикса хряща и входит в состав протеогликановых комплексов основного вещества хрящевой ткани. Благодаря наличию карбоксильной и сульфатной групп гликозаминогликаны и, в частности ХС, обладают выраженной гидрофильностью. Это в свою очередь способствует нормальному функционированию хряща и сохранению им эластических свойств. ХС имеет тропность к суставному хрящу и при приеме внутрь в высоких концентрациях накапливается в синовиальной жидкости. Уровень доказательности его лечебного эффекта является наиболее высоким среди препаратов с хондропротективной активностью (1А), что нашло свое отражение в рекомендациях Международного общества по исследованию остеоартроза (OARSI) 2010 г. [7].

Фармакологическая активность ХС [3, 5, 8]:

- разрешение или уменьшение симптомов ОА (противовоспалительный эффект, боль, функциональная способность);
- активация анаболических процессов в гиалиновом хряще (стимуляция синтеза протеогликанов и коллагена, влияние на тканевые ингибиторы матриксных протеиназ);
- повышение синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты и увеличение ее концентрации в синовиальной жидкости;
- подавление апоптоза хондроцитов (ингибирование индуцируемой нуклеотидной транслокации NF-κB);
- подавление синтеза ферментов деструкции хряща (металлопротеиназ 3, 9, 13, 14; катепсина-β, лейкоцитарной эластазы);
- улучшение микроциркуляции субхондральной кости и синовиальной ткани;

Роль воспаления при остеоартрозе

- ОА рассматривается как мультифакториальная гетерогенная болезнь, проявляющаяся различной степенью воспаления, в некоторых случаях сравнимой с ревматоидным артритом.
- Воспаление – важная составляющая патогенеза ОА.
- ОА рассматривается как болезнь, индуцированная провоспалительными цитокинами.
- Синовиальное воспаление и пролиферация являются ключевыми компонентами и потенциальными предикторами неблагоприятного течения.
- Синовиальное воспаление является мишенью для периферической ноцицепции противовоспалительной терапии.

Рис. 1. Воспаление как составляющая патогенеза ОА

– противовоспалительная активность (ингибирование медиаторов воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, простагландин Е2 (ПГЕ2), NF-κB, стимуляция хемотаксиса и фагоцитоза, антиген-индуцируемой продукции иммуноглобулина (ИГ) G1 и ИГЕ);

– ингибирование синтеза оксида азота и свободных радикалов;

– повышение вязкости синовиальной жидкости.

Структурно-модифицирующее действие ХС связано с увеличением вязкости синовиальной жидкости, повышением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибции ферментов деструкции хряща металлопротеиназ 3, 9, 13, 14, эластазы, катепсина-β, ингибции медиаторов воспаления – ИЛ-1, ЦОГ-2, ПГЕ2, NF-κB, снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов (рис. 2) [8].

Проведено большое количество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности и переносимости ХС. В.Ф. Leeb et al. провели метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, основанных на изучении 703 больных ОА крупных суставов, при этом 372 больных лечились ХС и 331 принимали плацебо [9]. Длительность терапии колебалась от 3 до 12 мес., а доза препарата – от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность ХС оказалась достоверно выше по сравнению с эффективностью плацебо по таким показателям, как боль (по визуальной аналоговой шкале), индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больным.

Структурно-модифицирующий эффект этого препарата доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. D. Uebelhart et al. (2004) в рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность и переносимость 2-х курсов терапии оральным ХС у больных гонартрозом. Длительность курсов – по 3 мес. на протяжении 1 года [10]. К концу наблюдения альго-функциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36%, в контрольной – на 23%. К концу года отмечалось дальнейшее сужение суставной щели у больных, которые принимали плацебо, чего не наблюдалось на фоне терапии ХС.

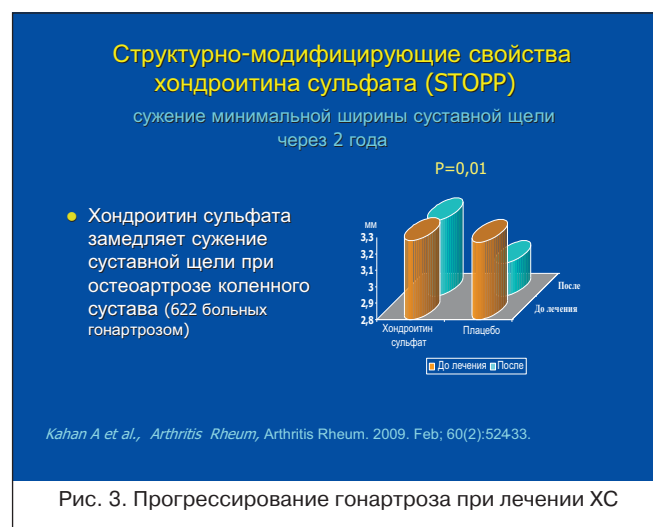
В рандомизированном исследовании **STOPP A.** Kahan et al. (2009) оценивали прогрессирование гонартроза при лечении ХС (рис. 3) [11]. В исследовании участвовали 622 больных, которые принимали или ХС (основная

группа), или плацебо (контрольная группа) в течение 2-х лет. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и 0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$), меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм по сравнению с плацебо (28 и 41% соответственно; $p < 0,0005$). Это исследование также показало, что интенсивность боли в суставах лучше контролировалась при применении ХС, чем при приеме плацебо. Не было выявлено различий в частоте и выраженности нежелательных явлений (НЯ) в основной и контрольной группах.

В 2008 г. Hochberg et al. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа всех доступных рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние принимаемого внутрь ХС на скорость изменения ширины суставной щели [12]. Данные этого метаанализа доказывают наличие статистически достоверного структурно-модифицирующего эффекта этого препарата. Позже был проведен обновленный метаанализ, в который вошли ранее неопубликованные исследования продолжительностью не менее 2-х лет [13]. Оценивались структурные изменения на фоне терапии ХС, причем использовали цифровые рентгеновские снимки с компьютерным определением ширины суставной щели, что уменьшало ошибку измерения и повышало его точность. Проведенный метаанализ включал данные более 1000 пациентов с клиническими и рентгенографическими проявлениями ОА коленного сустава. Применение ХС в дозе 800 мг/сут внутрь в течение 2-х лет замедляло скорость сужения суставной щели у больных гонартрозом с клинико-инструментальными проявлениями. Среднее различие в отдельных исследованиях до и после лечения составило 0,13 мм (0,06–0,19).

ХС в терапии ОА применяется не только в пероральной форме. Существуют лекарственные формы, где он используется как для наружной терапии в виде аппликации на пораженный сустав, так и для в/м введения, причем как в режиме монотерапии, так и в комбинации с глюкозамин сульфатом или с препаратами, которые способствуют лучшему проникновению ХС непосредственно в ткани сустава через кожный барьер.

Хондрогард (производитель – ЗАО «ФармФирма «Сотекс») представляет собой новую лекарственную форму ХС – в ампулах, в которых содержится 1 или 2 мл, что соответствует 100 или 200 мг ХС натрия. Согласно официальной инструкции особенностью фармакокинетики Хондрогарда является его быстрое накопление в тканях сустава. Уже через 30 мин после инъекции он обнаружи-



вается в значительных концентрациях в плазме крови. Максимальная концентрация (Смах) ХС в плазме достигается через 1 ч, затем постепенно снижается в течение 2-х сут. Он накапливается главным образом в хрящевой ткани суставов. В эксперименте показано, что уже через 15 мин после в/м инъекции ХС обнаруживается в синовиальной жидкости, затем проникает в суставной хрящ, где его Смах достигается через 48 ч. В целом его биодоступность существенно выше, чем у ХС, принимаемого внутрь [14].

В Институте ревматологии им. В.А. Насоновой проведена оценка эффективности, переносимости и безопасности в/м введения ХС больным ОА коленных суставов [15]. В 2-месячном проспективном исследовании приняли участие 70 человек в возрасте 45–70 лет с первичным ОА коленных суставов II (79%) и III (21%) рентгенологических стадий по Kellgren–Lawrence, нуждавшихся в приеме НПВП. Средняя длительность заболевания составляла 9 лет. Препарат Хондрогард вводили в/м через 1 день на протяжении 2-х мес. (всего 30 инъекций, первые 3 инъекции – в дозе 1 мл (100 мг), последующие – в дозе 2 мл (200 мг)).

Терапия Хондрогардом привела к существенному улучшению состояния большинства больных ОА. Была выявлена статистически значимая положительная динамика как отдельных показателей заболевания (боль, скованность, ФН), так и показателя WOMAC в целом. Так, зарегистрировано статически значимое уменьшение боли по шкале WOMAC через 2 нед. на 14%, или в абсолютных значениях – на 35 мм. При продолжении те-

рапии ко 2-му мес. положительная динамика достигла 43%, что соответствовало снижению боли в среднем на 104 мм (95%, ДИ 85–124; $p < 0,001$). Примерно такую же динамику претерпели такие показатели, как длительность скованности и улучшение функционального состояния пораженных суставов (рис. 4). Ко 2-му мес. терапии все значения индекса WOMAC (боль, скованность, ФН) снизились на 43, 41 и 37% соответственно.

Результаты исследования показали, что терапевтический эффект наступал в среднем на 23-й день от начала лечения. К концу 2-месячного приема Хондрогарда хороший эффект препарата по оценке больных наблюдался у 59% и удовлетворительный – у 31%. Следует отметить хорошую переносимость Хондрогарда. Серьезных НЯ не наблюдалось, чаще всего они носили локальный характер. Редко наблюдались кожный зуд и папулезная сыпь (6%), диспептические явления (1–2%), болезненные уплотнения в месте инъекции (3%).

В другом исследовании лечению препаратом Хондрогард было подвергнуто 100 больных коксартрозом и гонартрозом [16]. После в/м введения 25 инъекций Хондрогарда наблюдалась положительная динамика многих показателей, характеризующих ОА. Особенно это было выражено в группе больных, которые получали комбинированную терапию этим симптоматическим препаратом медленного действия и НПВП, по сравнению с контрольной группой, получавшей только НПВП (табл. 1). Наиболее яркая положительная динамика наблюдалась при оценке боли как в покое, так и при движении, а также продолжительности утренней скованности. Интегральная балльная оценка ОА по Лекену к концу лечения в основной группе снизилась примерно в 1,5 раза, а в контрольной осталась практически на прежнем уровне.

Препарат Хондрогард был апробирован не только при различных локализациях ОА, но и при основном дегенеративном заболевании позвоночника – межпозвоночном остеохондрозе, патологии фасеточных суставов, а также при плечелопаточном периартрите. Однако об эффективности в/м введения ХС при этих заболеваниях говорить пока рано, т. к. требуются дополнительные рандомизированные контролируемые исследования с детальным анализом динамики отдельных симптомов и синдромов.

Таким образом, препарат Хондрогард – раствор ХС для в/м введения, обладающий положительным эффектом, уменьшающий интенсивность основных клинических проявлений ОА коленных и тазобедренных суставов. Применение Хондрогарда обосновано его более высокой биодоступностью по сравнению с пероральными формами ХС и относительно быстрым наступлением клинического эффекта. По своей переносимости и безопасности он не уступает структурным аналогам хряща, что свидетельствует о его высокой безопасности. Хондрогард следует рассматривать как один из основных компонентов комплексной терапии ОА.

Литература

1. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 58. P. 26–35.
2. Reginster J.-Y., Bruyere O., Neuprez A. Роль глюкозамина в терапии остеоартроза // *Rheumatology.* 2010. Vol. 10. P. 18–24.
3. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory Factors Involved in Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum.* IOS Press 2007. P. 3–13.
4. Kraus V.B. Do biochemical markers have a role in osteoarthritis diagnosis and treatment? *Best Pract Res // Clin Rheumatol.* 2006. Vol. 20. P. 69–80.

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

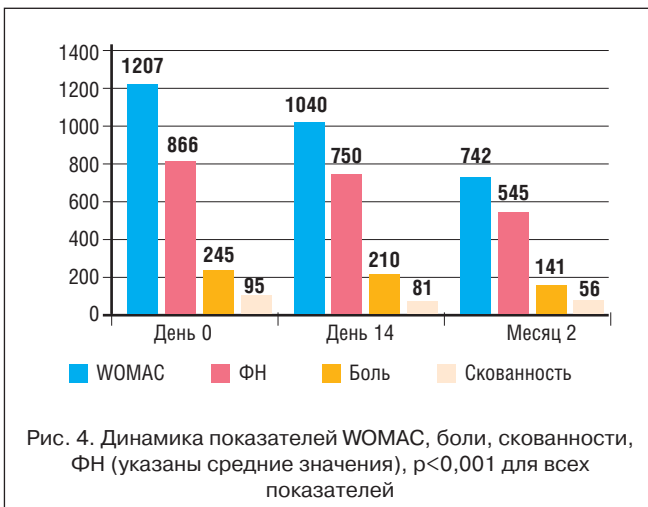


Таблица 1. Оценка болей (дискомфорта и максимальной дистанции передвижения) по шкале Лекена (баллы)

Шкала Лекена	1-я группа (НПВП)		2-я группа (Хондрогард + НПВП)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Продолжительность утренней скованности или боли при вставании	2,4±0,08	2,1±0,06	2,5±0,06	1,3±0,01
Боли или дискомфорт после ночного отдыха	2,4±0,1	2,3±0,1	2,8±0,09	1,4±0,02
Боль при ходьбе	2,5±0,1	2,2±0,08	2,7±0,05	1,7±0,04
Боль или дискомфорт в положении сидя в течение 2-х ч	1,5±0,03	1,1±0,02	1,2±0,06	1,1±0,02
Усиление боли после стояния в течение 30 мин	1,7±0,04	1,5±0,02	1,8±0,07	1,5±0,01
Интегральная балльная шкала Лекена	10,5±1,8	9,2±1,9	11±2,1	7±0,14

Безопасность амтолметин гуацила по сравнению с целекоксибом для ЖКТ при лечении пациентов с ревматоидным артритом

Z. Jajic¹, M. Malaise¹, K. Nekam¹, É. Koó,
K. Dankó¹, M. Kovacs¹, C. Scarpignato²

¹ Университет Загреба, Хорватия

² Университет Пармы, Италия

Введение

Ревматоидный артрит – это аутоиммунное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением суставов с обострениями, что может приводить к тяжелой и инвалидизирующей артропатии с последующими деформациями и потерей дееспособности [1, 2]. При лечении этой болезни применяются новые и традиционные препараты класса DMARD (*disease-modifying anti-rheumatic drugs* – антиревматические лекарственные средства (ЛС), влияющие на ход заболевания) [3], которые могут реально изменять его течение. Также для лечения этой болезни применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые облегчают симптомы за счет снятия боли и воспаления. Хотя НПВП – это очень эффективные ЛС, их применение связано с целым рядом нежелательных лекарственных реакций со стороны печени, почек, кожи и кишечника [4, 5]. Наиболее часто при приеме ЛС этого класса возникают нежелательные реакции со стороны ЖКТ [6, 10]. Нежелательные явления (НЯ) варьируют от симптомов средней степени тяжести, таких как диспепсия, изжога и дискомфорт в животе, до более серьезных явлений, таких как пептическая язва и сопутствующие жизнеугрожающие осложнения, кровотечения и прободная язва. Слизистая оболочка (СО) имеет определенные защитные механизмы, при приеме НПВП нарушается функционирование большинства из этих механизмов [11].

Представляется, что поражения ЖКТ при приеме этих ЛС опосредованы 2-мя основными механизмами: физико-химическим нарушением барьерной функции СО желудка и системным нарушением защиты СО желудка вследствие ингибирования активности циклооксигеназы (ЦОГ) (простагландин (ПГ) эндопероксид G/H синтазы – ЦОГ) в СО ЖКТ. Уменьшение интенсивности выработки слизи и бикарбоната, нарушение кровотока в СО и увеличение секреции кислоты являются основными последствиями НПВП-индуцированного дефицита ПГ [12]. Также были продемонстрированы дополнительные механизмы развития поражений: нарушение процесса окислительного фосфорилирования (разрыв цепи переноса электронов), уменьшение интенсивности пролиферации клеток СО и репликации ДНК, активация нейтрофилов [12].

Наиболее вероятно, что поражение тканей при приеме НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-1, т. к. все НПВП (в отличие от других средств) ингибируют ЦОГ-1, и при применении всех НПВП отмечаются схожие поражения. Привлекательность этой гипотезы – в ее простоте; существует определенная корреляция

между приемом НПВП и снижением уровня ПГ в СО. В одной статье [13] предполагается, что анти-ЦОГ антитела вызывают поражение ЖКТ у кроликов, идентичное таковому при приеме НПВП. После открытия 2-х изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) были разработаны лекарственные вещества, способные в терапевтических дозах специфически ингибировать ЦОГ-2 и в меньшей степени ингибировать ЦОГ-1. Хотя имеются сведения о том, что ЦОГ-2 в норме экспрессируется в СО ЖКТ и совместно с ЦОГ-1 является частью защитной системы ЖКТ [14, 15], так называемые «селективные ингибиторы ЦОГ-2» обеспечивают значительно лучшее отношение риск/польза по сравнению с неселективными НПВП. ЦОГ-1 является доминантной изоформой в нормальной СО [14], так что ПГ, которые вырабатываются при участии ЦОГ-2, играют ключевую роль только при заживлении язв [14, 15] и при наличии инфекционного заболевания, обусловленного *Helicobacter pylori* [14, 16].

Также можно отметить, что при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как целекоксиб и рофекоксиб, помимо подавления биосинтеза ПГ в СО ЖКТ, не наблюдается какое-либо местное раздражение. Отсутствие раздражения связано с тем, что молекулы этих лекарственных веществ сами по себе не кислые и не вызывают увеличения проницаемости желудка или кишечника или воспаления СО [17]. Таким образом, при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 не активируются 2 ключевых биохимических механизма НПВП-индуцированного поражения – это является причиной значительно лучшей переносимости этих препаратов для ЖКТ.

В масштабных клинических исследованиях было продемонстрировано, что эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 эквивалентна таковой для обычных НПВП [18, 19] при лучших параметрах безопасности в отношении ЖКТ [20, 21]. В эндоскопических исследованиях было продемонстрировано значительное уменьшение частоты развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [22, 23] и количества осложнений при пептической язве.

Амтолметин гуацил (2-метоксифенил-1-метил-5-п-метилбензол-пиррол-2-ацетамидоацетат, АМГ) – это препарат класса НПВП [24], который с недавнего времени находится в свободной продаже в Италии и утвержден для терапии ревматоидного артрита, остеоартрита, внесуставного ревматизма и послеоперационной боли. АМГ ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, при этом отношение селективности ингибирования ЦОГ-2/ЦОГ-1 в эксперименте с применением клеток эндотелия бычьей аорты и макрофагов, стимулированных липополисахаридами, составляло 4,4 [Vane et al., неопубликованные

результаты]. Подобно селективным ингибиторам ЦОГ-2 АМГ обладает эффективным противовоспалительным действием с улучшенной переносимостью для ЖКТ. Однако в отличие от этих препаратов АМГ оказывает анти-тромбоцитарное действие [25, 26].

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффекты АМГ сравнимы с таковыми для традиционных НПВП [27–29]. В 2-х метаанализах [30, 31] было установлено, что при приеме АМГ наблюдается значительно меньше (7,2 и 28,3% соответственно) НЯ со стороны желудка, чем при применении традиционных НПВП. Частота и степень тяжести поражения СО желудка, по результатам эндоскопии, были меньше при приеме АМГ по сравнению с таковыми при использовании других НПВП, отношение шансов составляет 0,3 (95%, CI 0,1–0,7) для тяжелого поражения и 0,1 (95%, CI 0,1–0,4) для среднего и тяжелого поражения соответственно [30].

В фармакологических исследованиях, которые были выполнены на различных животных, было продемонстрировано, что АМГ не только не повреждает СО желудка, но и реально оказывает гастропротективный эффект [26], который распространяется также на область кишечника [32]. Это также наблюдается у человека – АМГ защищает СО желудка от поражения этанолом, при этом эффективность АМГ сравнима с таковой мизопростола [33]. Защита СО желудка, по-видимому, обусловлена наличием ванилиновой группы в молекуле АМГ, благодаря которой АМГ связывается с рецепторами капсаицина и вызывает высвобождение белка CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide – пептид, родственник кальцитонину) с последующим увеличением выработки оксида азота (NO), что компенсирует эффект дефицита ПГ из-за ингибирования ЦОГ [34]. Активация рецепторов капсаицина происходит при прямом контакте молекул этого лекарственного вещества со СО желудка, поэтому максимальное проявление данного эффекта наблюдается при приеме АМГ натощак. В связи с этим в клинической практике можно рекомендовать прием АМГ натощак для достижения лучшей гастропротективной активности. С учетом всех описанных выше факторов наше исследование было разработано с целью сравнения безопасности для ЖКТ и клинической эффективности АМГ и целекоксиба – широко распространенного и безопасного для ЖКТ селективного ингибитора ЦОГ-2 для лечения пациентов с ревматоидным артритом.

Пациенты и методы

Пациенты

В исследование были включены амбулаторные пациенты любого пола в возрасте более 18 лет, которые соответствуют критериям Американского комитета ревматологии (ACR) по клинической диагностике ревматоидного артрита в острой фазе с функциональной классификацией I–III, необходимостью проведения более продолжительной терапии с приемом НПВП.

Пациенты не были включены в исследование, если у них были обнаружены другие ревматические заболевания, псориаз, неконтролируемый диабет, гипертиреоз с отсутствием адекватной терапии, серьезное нарушение функции почек (уровень креатинина в плазме >1,5 мг/дл), значительное нарушение функции печени (значения аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза больше верхнего предела нормы), неврологические, гематологические или аутоиммунные

(отличные от ревматоидного артрита) заболевания, рак или какие-либо хронические заболевания. Пациенты также не были включены в исследование при наличии в анамнезе язвы, желудочного кровотечения или какого-либо клинически значительного поражения СО верхних отделов ЖКТ (т. е. >10 язв в желудке и/или в ДПК; язвы пищевода, желудка или ДПК). Другими критериями исключения являлись терапия с приемом стероидов в дозах больше, чем эквивалент 7,5 мг/сут преднизолона; инициация терапии или изменение приема дозы какого-либо препарата классов DMARD и/или DCARD (Disease–Controlling Anti-Rheumatic Drug – антиревматический ЛС, контролирующий заболевание) в течение 90 дней перед началом и в ходе исследования; прием противовоспалительных ЛС; аллергия, чувствительность или непереносимость исследуемых ЛС и/или их ингредиентов; применение противоопухолевых ЛС (отличных от метотрексата для терапии артрита) в течение 30 дней до начала исследования; наличие в анамнезе злоупотребления алкоголем или ЛС; беременность или лактация.

Количество пациентов

Всего 304 пациента (по 152 в каждой группе терапии) были рандомизированы для достижения 90% мощности с учетом процента НЯ со стороны ЖКТ при обоих вариантах терапии и ожидаемом выходе из исследования отдельных пациентов. В связи с тем, что количество пациентов, которые вышли из исследования, было меньше, чем ожидалось, размер популяции был пересчитан, и исследование было прекращено после рандомизации 235 пациентов (118 – в группе приема АМГ и 117 – в группе приема целекоксиба).

Дизайн исследования

Это исследование являлось многоцентровым двойным слепым с двойным контролем плацебо, активноконтролируемым, рандомизированным исследованием в параллельных группах. Оно состояло из 2-х фаз: эндоскопия верхних отделов ЖКТ – слепой плацебо-контролируемый период (1 нед.) и двойной слепой период активной терапии (24 нед.). При помощи компьютерного рандомизационного списка (1:1) в координирующем центре пациентам был назначен один из вариантов терапии: прием таблеток АМГ 600 мг 2 р./сут или капсул целекоксиба 200 мг 2 р./сут. Прием таблеток АМГ осуществлялся через 2–3 ч после еды, а прием капсул целекоксиба – независимо от приема пищи (рис. 1).

Перед включением в исследование пациенты, которые получили подробные объяснения о характере и цели исследования, представили письменное информированное согласие и прошли физикальное обследование, сдали лабораторные анализы. Визиты пациентов проводились на 4, 12 и 24 нед. после начала обоих вариантов терапии. Это исследование было проведено в соответствии с текущей версией рекомендаций ICH-GCP и Хельсинкской декларацией, утверждено национальн-

	RUN-IN (плацебо)		Активная терапия (АМГ 600 мг 2 р./сут или целекоксиб 200 мг 2 р./сут)		
	Одностороннее слепое	Двойное слепое			
Неделя	-1	0	4	12	24
Визит	1	2	3	4	5

Рис. 1. Режим приема препаратов АМГ, целекоксиба и плацебо

ми регуляторными органами в каждой стране и одобрено местным этическим комитетом и комитетом по ЛС в каждом клиническом центре.

Сопутствующая терапия

Прием сопутствующих ЛС (за исключением ЛС, перечисленных в критериях исключения), которые были расценены как необходимые для здоровья и хорошего самочувствия пациента, осуществлялся при согласии исследователя.

Оценка безопасности

Первичными критериями безопасности являлись желудочные и/или дуоденальные поражения (эрозии, язвы), диагностированные методом эндоскопии верхних отделов ЖКТ, выполненной в начале и в конце исследования; оценка была сделана на основании обследования пищевода, желудка, пилорического канала и ДПК.

Результаты эндоскопии были оценены в баллах от 0 до 7 следующим образом:

- 0 – нормальная СО;
- 1 – 1–10 петехий;
- 2 – >10 петехий;
- 3 – 1–3 эрозии;
- 4 – 4–10 эрозий;
- 5 – >10 эрозий;
- 6 – выделения или наличие крови в просвете ЖКТ;
- 7 – язва или обнаженные кровеносные сосуды.

Разрыв СО без фиброзных образований был расценен как эрозия, а при наличии фиброзных образований поражение СО было определено как язва. Баллы 0–2 были расценены как нормальный результат, а баллы 3–7 – как аномальный результат.

Для каждого пациента учитывался желудочный балл (на основании результатов обследования СО желудка) и дуоденальный балл (на основании результатов обследования пилорического канала и дуоденальной СО). Кроме того, для каждого пациента учитывался максимальный гастродуоденальный балл – наиболее высокий из желудочного или дуоденального балла. Вторичными критериями безопасности являлись: симптомы со стороны ЖКТ, нарушения работы сердца согласно результатам ЭКГ, отклонения от нормы результатов лаборатор-

ных анализов крови и мочи, НЯ. Симптомы со стороны ЖКТ (такие как изжога, эпигастральная боль и/или боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, метеоризм, диарея) оценивались с применением специфического опросника в начале и после 4, 12 и 24 нед. терапии.

ЭКГ в 12 отведениях, гематологические и биохимические анализы образцов крови и мочи были выполнены натощак, оценивались в начале, конце исследования или при выходе из него. Все НЯ, которые наблюдали исследователи или о которых сообщали пациенты, были зарегистрированы в течение всего периода исследования.

Оценка эффективности

Эффективность оценивалась в начале исследования и после 4, 12 и 24 нед. терапии. Мерой первичного исхода был индекс ACR-20 [35, 36], который отражает количество пациентов, достигающих 20% улучшения по числу болезненных или опухших суставов и 20% улучшение 3-х из 5 следующих ключевых параметров, таких как общая оценка пациентом, общая оценка врачом, боль, функциональная недееспособность, обострение заболевания.

Общая оценка врачом и общая оценка пациентом оценивались в баллах от 1 (очень хорошо) до 5 (очень плохо); при этом более высокие баллы показывали большую степень тяжести заболевания. Боль оценивалась в баллах по 4-балльной шкале (средняя, умеренная, тяжелая, обессиливающая). Функциональная дееспособность оценивалась в соответствии с классификацией ACR [36].

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен для группы пациентов Per Protocol (PP), определенной как все получавшие лечение пациенты, которые завершили данное исследование. При оценке безопасности для ЖКТ также был выполнен анализ для группы пациентов Intent-to-Treat (ITT), т. е. все рандомизированные пациенты, которые получили как минимум одну дозу исследуемого ЛС. Симптомы со стороны ЖКТ и поражение СО могут развиваться даже после однократного приема НПВП [8, 10]. При наличии отсутствующих или недоступных результатов применялся метод экстраполяции LOCF (Last Obser-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование, на исходном уровне

Характеристики		АМГ (n=85)	Целекоксиб (n=95)
Возраст (лет)		57,2±11,4	55,3±11,9
Мужчины/женщины (n)		18/67	21/74
Масса (кг)		73,3±16,0	71,9±13,6
Рост (см)		164,1±8,7	164,6±7,5
Сопутствующая терапия для лечения ревматоидного артрита (n)	Глюкокортикоиды	39 (44,7%)	48 (50,5%)
	Метотрексат	42 (49,4%)	44 (46,3%)
	Другие ЛС, влияющие на течение заболевания	34 (40,0%)	42 (44,2%)
	Предшествующее применение НПВП (n)	42 (49,4%)	48 (50,5%)
	Применение низкой дозы ацетилсалициловой кислоты (n)	4 (4,7%)	4 (4,2%)
Клиническая оценка ревматоидного артрита	Болезненные суставы (n)	21,9±15,7	22,2±15,9
	Опухшие суставы (n)	11,0±7,4	11,8±7,4
	Общая оценка врачом (балл)	3,3±0,8	3,0±0,8
	Общая оценка пациентом (балл)	3,3±0,7	3,2±0,9
	Боль (балл)	2,5±0,6	2,4±0,7
	С-реактивный белок (нг/мл)	16,5±17,8	16,8±23,0
Функциональный класс согласно критериями Американского комитета ревматологии (n)	I	6 (7,1%)	12 (12,6%)
	II	43 (50,6%)	53 (55,8%)
	III	36 (42,3%)	30 (31,6%)
Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение			

vation Carried Forward – перенос последнего наблюдения вперед). Для всех демографических переменных был выполнен описательный анализ. Анализ оценки нормально-го распределения был проведен с помощью точного теста Фишера или, где применимо, с помощью теста Вилкоксона для 2-х образцов, с целью оценки гомогенности средних значений на исходном уровне. Данные для анализа безопасности были основаны на сравнении долей пациентов с заболеваниями ЖКТ и без них. Гипотеза об эквивалентности частот была проверена с помощью точного теста Фишера для таблиц вероятности; сравнения параметров безопасности внутри и между группами были протестированы с помощью точного теста Фишера и, где применимо, с помощью теста Мак-Немар и t-теста для парных образцов. Параметры эффективности оценивались с помощью точного теста Фишера.

Статистические тесты были 2-сторонними, с 5% уровнем значимости. Статистический анализ был выполнен с применением статистической программы SAS 8.2 в среде Windows.

Результаты

Пациенты

Данный анализ был выполнен для 180 пациентов, которые завершили исследование (85 – в группе приема АМГ и 95 – в группе приема целекоксиба). Пациенты, не включенные в анализ, были расценены как вышедшие из исследования. Демографические и клинические характеристики этих 2-х групп пациентов (табл. 1) свидетельствовали, что они были вполне гомогенны.

Безопасность

Эндоскопия. Желудочные и дуоденальные баллы были оценены по отдельности и представлены в таблицах 2а и 2б, а в таблице 3 представлены данные о количестве пациентов с нормальными или аномальными результатами эндоскопии. Различия между двумя вариантами терапии не наблюдались: фактически обе группы, гомогенные на исходном уровне, оставались сравнимыми в конце терапии; при приеме АМГ и целекоксиба не наблюдалось ухудшение эндоскопических результатов. При приеме

Таблица 2. Желудочные и дуоденальные баллы на исходном уровне и после 24 нед. приема АМГ или целекоксиба

а										
Терапия	Визит	Желудочный балл								
		Нормальный			Аномальный					
		0	1	2	3	4	5	6	7	
АМГ (n=85)	На исходном уровне	48 (56,47%)	16 (18,82%)	0 (0%)	13 (15,29%)	8 (9,41%)				
Целекоксиб (n=95)	На исходном уровне	56 (59,95%)	16 (16,84%)	1 (1,05%)	12 (12,63%)	10 (10,53%)				
АМГ (n=85)	24 нед.	50 (58,82%)	12 (14,12%)	3 (3,53%)	11 (12,94%)	5 (5,88%)	3 (3,53%)	0 (0%)	1 (1,18%)	p=0,9597
Целекоксиб (n=94)	24 нед.	62 (65,96%)	8 (8,51%)	5 (5,32%)	8 (8,51%)	5 (5,32%)	1 (1,06%)	1 (1,06%)	4 (4,26%)	p=0,5532
б										
Терапия	Визит	Дуоденальный балл								
		Нормальный			Аномальный					
		0	1	2	3	4	5	6	7	
АМГ (n=85)	На исходном уровне	77 (90,59%)	4 (4,71%)	0 (0%)	2 (2,35%)	2 (2,35%)				
Целекоксиб (n=95)	На исходном уровне	86 (90,53%)	6 (6,32%)	0 (0%)	2 (2,11%)	1 (1,05%)				
АМГ (n=85)	24 нед.	78 (91,76%)	4 (4,71%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,53%)	p=0,8950
Целекоксиб (n=95)	24 нед.	81 (85,26%)	6 (6,32%)	2 (2,11%)	2 (2,11%)	3 (3,16%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,05%)	p=0,1818

Статистический анализ: точный тест Фишера

Таблица 3. Количество пациентов в группах приема АМГ или целекоксиба с нормальными и аномальными результатами эндоскопии на исходном уровне и после 24 нед. терапии ЛС

Анализ для популяции РР						Анализ для популяции ИТТ					
Терапия	Пациенты	Период времени	Пациенты с нормальными результатами (балл 0-2)	Пациенты с аномальными результатами (балл 3-7)	p	Терапия	Пациенты	Период времени	Пациенты с нормальными результатами (баллы 0-2)	Пациенты с аномальными результатами (баллы 3-7)	p
АМГ	85	На исходном уровне	64 (75,3%)	21 (24,7%)	n.s.	АМГ	118	На исходном уровне	94 (79,7%)	24 (20,3%)	n.s.
Целекоксиб	95	На исходном уровне	72 (75,8%)	23 (24,2%)		Целекоксиб	116	На исходном уровне	90 (77,6%)	26 (22,4%)	
АМГ	85	24 нед.	64 (75,3%)	21 (24,7%)	n.s.	АМГ	118	24 нед.	92 (78,0%)	26 (22,0%)	n.s.
Целекоксиб	94	24 нед.	73 (77,7%)	21 (22,3%)		Целекоксиб	116	24 нед.	91 (78,4%)	25 (21,6%)	

обоих ЛС количество пациентов с нормальным желудочным баллом увеличивалось, хотя и незначительно. На исходном уровне у всех пациентов с аномальными баллами наблюдалась только желудочная эрозия (т. е. балл 3 или 4); в конце терапии 1 пациент из группы приема АМГ и 4 пациента из группы приема целекоксиба получили балл 7, соответствующий наличию язвы или обнаженных кровеносных сосудов. В отношении дуоденального балла количество пациентов с нормальным баллом снижалось после терапии с применением АМГ, но повышалось после терапии с применением целекоксиба. В конце терапии было 3 пациента с аномальными баллами в группе приема АМГ и 6 – в группе приема целекоксиба.

Характеристики на исходном уровне между группами значительно не отличались. При оценке максимального гастродуоденального балла из 64 пациентов в группе приема АМГ с нормальными результатами эндоскопии на исходном уровне у 54 сохранились нормальные результаты на последнем визите. Из 21 пациента, у которых результаты эндоскопии на исходном уровне были аномальными, у 10 наблюдалось улучшение результатов, по итогам последнего обследования их результат находился в пределах нормы. В группе приема целекоксиба из 71 пациента с нормальными результатами эндоскопии на исходном уровне у 61 сохранились нормальные результаты на последнем визите (1 пациент был исключен из-за отсутствия данных последней эндоскопии). Из 23 пациентов, у которых результаты эндоскопии на исходном уровне были аномальными, у 12 наблюдалось улучшение результатов; по итогам последнего обследования их результат находился в пределах нормы. При сравнении между группами не обнаружилось статистически значительные различия ни по результатам гастродуоденальной эндоскопии на исходном уровне, ни при последнем обследовании, так же как и при сравнении внутри групп (тест Мак-Немар, $p=0,6698$ для целекоксиба и $p=1,0000$ для АМГ). Количество пациентов с нормальными и аномальными результатами эндоскопии показано в таблице 3. При анализе популяций пациентов РР и ИТТ не были обнаружены какие-либо значительные изменения по сравнению с исходным уровнем после приема АМГ или целекоксиба.

Симптомы со стороны ЖКТ. В таблице 4 представлены симптомы со стороны ЖКТ (по сообщениям пациентов) в начале и в конце исследования. По результатам статистического анализа не было продемонстрировано значительных различий между этими двумя вариантами терапии. Однако при оценке симптомов после 4 нед. терапии в группе приема АМГ была обнаружена значительно меньшая частота диспепсии (точный тест Фишера, $p=0,0301$).

Электрокардиографическая оценка. При скрининге нормальные результаты были в группе приема АМГ у 92,9% пациентов, в группе приема целекоксиба – у 90,5%; на последнем визите нормальные результаты в группе приема АМГ и в группе приема целекоксиба отмечались у 94,1 и 93,6% пациентов соответственно. Статистически значимые различия результатов ЭКГ не наблюдались ни при межгрупповом сравнении (точный тест Фишера на исходном уровне, $p=0,6004$ и при последнем обследовании, точный тест Фишера, $p=1,0000$), ни при внутригрупповом сравнении (тест Мак-Немар: $p=0,5637$ АМГ и $p=0,797$ для группы приема целекоксиба).

Лабораторные анализы. При оценке результатов лабораторных анализов крови и мочи не наблюдались какие-либо статистически значительные изменения исследуемых параметров, за исключением мочевого кислоты в группе приема АМГ (отмечалось легкое повышение уровня мочевого кислоты) без превышения в каком-либо случае верхнего предела нормы и возможной клинической значимости.

Статистический анализ: точный тест Фишера. Не было значительных различий уровня гемоглобина в крови до и после терапии у пациентов из обеих групп; следовательно, можно предположить отсутствие каких-либо кровотечений в ЖКТ в период исследования. Средние значения систолического и диастолического давления, так же как и частота сердечных сокращений, значительно не изменились в период терапии исследуемыми ЛС.

Эффективность

Каких-либо значительных различий клинического улучшения, оцененного по индексу АCR-20 (табл. 5), между двумя группами в различных временных интервалах не наблюдалось. В частности, для обоих ЛС была продемонстрирована схожая эффективность на 4, 12 и 24 нед. приема. Полученные значения были сравнимы с приведенными в литературе для распространенных НПВП при терапии ревматоидного артрита [37].

НЯ. Частота возникновения НЯ, рассчитанная для всех рандомизированных пациентов, была схожей для обоих ЛС в течение всего периода исследования (табл. 6). Процент пациентов с НЯ со стороны ЖКТ, связанными с терапией (как показано в таблице 7), составлял 21,2% для группы приема АМГ и 26,5% – для группы приема целекоксиба. На рисунке 2 показана кумулятивная частота НЯ со стороны ЖКТ в период исследования.

Не связанные с ЖКТ НЯ наблюдались у 12 и 11 пациентов в группах приема АМГ и целекоксиба соответственно. У пациентов, получавших АМГ, наблюдались головная боль ($n=3$), аллергические реакции кожи ($n=3$), ухудшение самочувствия ($n=3$), гипотензия ($n=1$) и ано-

Таблица 4. Симптомы со стороны ЖКТ у пациентов в группах приема АМГ или целекоксиба на исходном уровне и после 24 нед. приема ЛС

Симптом	АМГ T=0	Целекоксиб T=0	p	АМГ 24 нед.	Целекоксиб 24 нед.	p
Изжога	3 (3,5%)	3 (3,2%)	p.s.	5 (5,9%)	8 (8,4%)	p.s.
Эпигастральная боль	0	1 (1,0%)	p.s.	4 (4,7%)	5 (5,3%)	p.s.
Боль в животе	0	0	p.s.	1 (1,2%)	4 (4,2%)	p.s.
Тошнота	1 (1,2%)	0	p.s.	2 (2,3%)	2 (2,1%)	p.s.
Рвота	0	1 (1,0%)	p.s.	0	1 (1,0%)	p.s.
Диспепсия	0	2 (2,1%)	p.s.	5 (5,9%)	4 (4,2%)	p.s.
Метеоризм	0	1 (1,0%)	p.s.	7 (8,2%)	6 (6,3%)	p.s.
Диарея	2 (2,3%)	0	p.s.	1 (1,2%)	2 (2,1%)	p.s.
Другое	0	0	p.s.	1 (1,2%)	0	p.s.
Всего	6	8	p.s.	26	32	p.s.

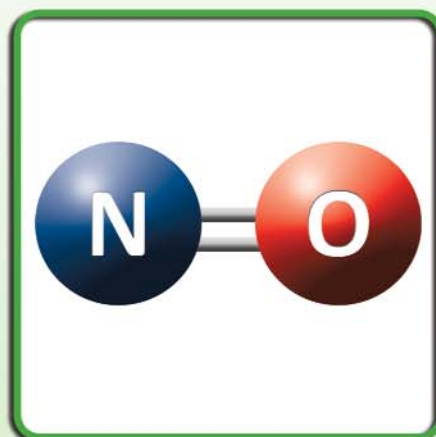
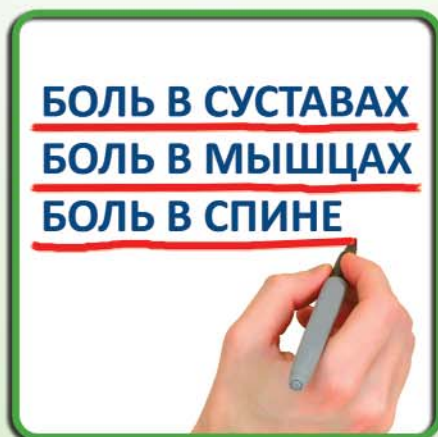






АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ

Найзилат®

УНИКАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Борьба с болью и воспалением
Двойной механизм защиты слизистой желудка



-  **ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ**
-  **ВЛИЯНИЕ НА ТАЛАМИЧЕСКИЕ ЦЕНТРЫ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**
-  **УВЕЛИЧЕНИЕ ПОРОГА БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА**
-  **ДВОЙНОЙ УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА**
-  **ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНЫХ КУРСАХ ТЕРАПИИ (ДО 6 МЕСЯЦЕВ)**

Найзилат (амтолметин гуацил), таблетки 600 мг № 20

Нестероидный противовоспалительный препарат, неселективный ингибитор ЦОГ. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом.

Показания для применения

Ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставной синдром при обострении подагры, бурсит, тендовагинит.

Болевой синдром (слабой и средней интенсивности): артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея; боль при травмах, ожогах. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Способ применения и режим дозирования

Рекомендуемая доза амтолметин гуацил составляет 600 мг дважды в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1800 мг. Для сохранения гастропротективного действия препарата, амтолметин гуацил следует принимать на голодный желудок.



Представленная информация является сокращенной.

С полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства амтолметин гуацил Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

ООО "Д-р Редди'с Лабораторис": 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

тел: (495) 795-39-39, 783-29-01 факс: (495) 795-39-08

мальные результаты лабораторных анализов (n=2). У пациентов, получавших целекоксиб, наблюдались тиннитус (n=1), отклонения от нормы по результатам ЭКГ (n=1), аллергические реакции кожи (n=3), аномальные результаты лабораторных анализов (n= 4), гипертензия (n=1), кровотечение (n=1).

Серьезные НЯ. В период исследования у 7 пациентов наблюдались 11 НЯ (4 – в группе приема АМГ и 3 – в группе приема целекоксиба). Эти явления не были расценены как связанные с приемом АМГ, и только 1 НЯ (ан-

гионевротический отек) было связано с приемом целекоксиба.

Выход из исследования. 54 пациента из 235 досрочно вышли из исследования, наиболее частой причиной выхода было несоблюдение режима терапии или отзыв информированного согласия (табл. 8). Только 11 случаев выхода из исследования были обусловлены НЯ, связанными с приемом ЛС: 7 – при применении АМГ и 4 – целекоксиба. К НЯ при приеме АМГ относились НЯ со стороны ЖКТ (n=4), аллергические реакции (n=1), гипотензия (n=1) и головная боль (n=1). К НЯ при приеме целекоксиба относились НЯ со стороны ЖКТ (n=2) и аллергические реакции (n=2).

Таблица 5. Оценка по ACR-20 у пациентов с ревматоидным артритом в группах приема АМГ или целекоксиба на 24 нед.

Терапия	Неделя	Пациенты, соответствующие критериям ACR (%)	Пациенты, не соответствующие критериям ACR (%)	P
АМГ	0	1,2	98,8	
Целекоксиб	0	2,1	97,9	1,0000
АМГ	4	24,7	75,3	
Целекоксиб	4	26,3	73,7	0,8649
АМГ	12	34,1	65,9	
Целекоксиб	12	37,9	62,1	0,6428
АМГ	24	43,5	56,5	
Целекоксиб	24	51,6	47,4	0,2950

Точный тест Фишера

Таблица 6. НЯ, связанные с приемом ЛС, у пациентов с ревматоидным артритом в группах приема АМГ или целекоксиба для 24 нед.

Параметр	АМГ	Целекоксиб
Количество пациентов с НЯ	32	34
Количество пациентов с НЯ со стороны ЖКТ	25	31
Общее количество НЯ	57	68
Общее количество НЯ со стороны ЖКТ	45	57

Таблица 7. Количество НЯ со стороны ЖКТ у пациентов с ревматоидным артритом в группах приема АМГ или целекоксиба на 24 нед.

НЯ	АМГ (n)	Целекоксиб (n)
Изжога	7	13
Эпигастральная боль	7	7
Боль в животе	4	5
Тошнота	6	3
Рвота	0	2
Диспепсия	3	6
Метеоризм	7	6
Диарея	1	3
Потеря аппетита	1	1
Эзофагит	0	1
Язва пищевода	1	
Желудочные петехии	3	1
Эрозии желудка	1	1
Желудочная язва	1	1
Петехии ДПК	0	
Эрозия ДПК	0	1
Язва ДПК	2	1
Другое	1	1
Всего	45	57

Обсуждение результатов

Токсичность для ЖКТ при приеме НПВП является одним из наиболее распространенных серьезных НЯ, связанных с приемом ЛС в развитых странах. Данное явление значительно влияет на здоровье населения и сопряжено с дополнительными затратами на лечение НЯ. Для профилактики повреждений желудка и ДПК, связанных с приемом НПВП, применялись различные стратегии: применение гастропротективных лекарственных веществ, таких как ингибиторы протонного насоса или мизопростол, синтетические производные PGE1, или селективных ингибиторов ЦОГ-2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают схожим действием с распространенными НПВП – снижают уровень боли и воспаления при артрите, а также значительно улучшают качество

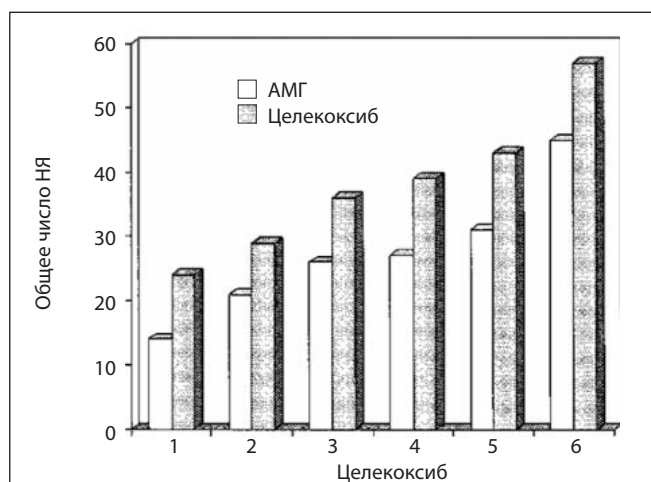


Рис. 2. Суммарная частота НЯ со стороны ЖКТ у пациентов с ревматоидным артритом, получавших АМГ или целекоксиб в течение 24 нед.

Таблица 8. Причины выхода из исследования среди пациентов с ревматоидным артритом в группах приема АМГ или целекоксиба

Причина	АМГ, % (n=33)	Целекоксиб, % (n=21)
Несоблюдение режима терапии / отзыв информированного согласия	39,4	52,4
НЯ	21,2	19,0
Сопутствующие заболевания	15,2	4,8
Потеря для наблюдения	9,1	9,5
Несоблюдение протокола / неудовлетворительное соблюдение протокола	3,0	0
Отсутствие безопасности	3,0	0
Другие нарушения протокола	3,0	0
Другие причины	6,1	14,3

жизни, связанное с состоянием здоровья [38, 39], благодаря лучшей переносимости этих препаратов для ЖКТ. В проспективном исследовании [40] по сравнению эффективности приема НПВП в режиме монотерапии с эффективностью приема НПВП и мизопростола было установлено, что у 0,95% пациентов с ревматоидным артритом, которые получали только НПВП, наблюдались осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ через 6 мес. после начала терапии. При комбинированной терапии было отмечено уменьшение риска на 40%. В исследованиях действия селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как целекоксиб [22] и рофекоксиб [23], было продемонстрировано в среднем 50% уменьшение частоты возникновения язв и клинически значительных НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с таковыми при приеме неспецифических НПВП. Среди различных современных ингибиторов ЦОГ-2 селективность при связывании с изоформами ЦОГ существенно варьирует в зависимости от метода (*in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*, целые клетки или очищенные ферменты в качестве экспериментальной системы, вариации концентрации субстрата и времени инкубирования) [41, 42]. Соответственно, классификация этих средств затруднена из-за недостаточности данных для предсказания связи между биохимическими/фармакологическими свойствами и клиническим эффектом лекарственного вещества. В любом случае для достижения клинического преимущества селективный ингибитор ЦОГ-2 должен обладать значительным противовоспалительным и обезболивающим действием при отсутствии негативных проявлений ингибирования ЦОГ-1 – подавления биосинтеза ПГ в СО и агрегации тромбоцитов [42, 43].

В некоторых экспериментах была продемонстрирована низкая селективность целекоксиба [44, 45], однако этот факт не противоречит клиническому определению селективных ингибиторов ЦОГ-2. При этом в масштабных клинических исследованиях [19, 20] и по результатам метаанализа [22] была убедительно подтверждена гастропротективная активность. В настоящем исследовании отмечается, что АМГ и целекоксиб являются схожими по эффективности ЛС для контроля симптомов ревматоидного артрита. АМГ и целекоксиб обладают схожей терапевтической эффективностью, безопасностью для ЖКТ и переносимостью, что подтверждает результаты предыдущих эндоскопических исследований по сравнению АМГ с распространенными НПВП [27, 28, 46].

Отсутствие корреляции между симптомами и поражением СО после приема НПВП было неоднократно продемонстрировано в клинических исследованиях. Соответственно, отсутствие симптомов не может быть расценено как однозначный признак отсутствия поражений СО. Фактически многие серьезные осложнения со стороны ЖКТ, связанные с приемом НПВП, могут протекать без симптомов [47, 48]. В этом исследовании симптомы и поражение СО изучались с помощью специального опросника и эндоскопии ЖКТ. По результатам субъективных и объективных оценок отмечается хорошая гастродуоденальная переносимость АМГ и целекоксиба со схожей частотой НЯ, возможно или вероятно связанных с терапией. В частности, для этих ЛС частота, интенсивность и тип НЯ со стороны ЖКТ были схожими.

Несмотря на ингибирование ЦОГ и дефицит ПГ, при приеме АМГ не происходит поражение СО ЖКТ и наблюдается защита от воздействия раздражающих факторов.

Защита СО достигалась путем ингибирования выработки кислоты, увеличения выработки бикарбоната и стимуляции кровотока в СО. Эти эффекты опосредованы увеличением выработки CGRP и NO [26, 49–51]. В на-

стоящее время очевидно, что микроваскулярные поражения являются наиболее ранним проявлением поражения ЖКТ после приема НПВП [52]. Эти проявления предшествуют повреждениям эпителия и способствуют их развитию. В недавнем экспериментальном исследовании [53] путем микроскопического обследования СО желудка было установлено, что даже селективный ингибитор ЦОГ-2 – целекоксиб, подобно распространенным НПВП, вызывает существенные повреждения эндотелия. Однако при тех же экспериментальных условиях под влиянием краткосрочного и продолжительного приема АМГ наблюдались лишь весьма ограниченные поражения, которые наиболее вероятно связаны с высвобождением вазодилататоров и NO, что способствует защите эндотелия.

Обе изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) постоянно экспрессируются в почках у взрослых млекопитающих и участвуют в биосинтезе простаноидов. Ингибирование ЦОГ в почках под влиянием НПВП имеет умеренные последствия для здоровых добровольцев, однако может приводить к серьезным НЯ у пациентов, которые зависят от ПГ. В большинстве исследований наблюдалось временное снижение интенсивности выведения натрия при терапии с приемом какого-либо традиционного НПВП или коксибов, что у пациентов с нарушениями функции почек, которые зависят от приема простаноидов, может привести к изменению скорости клубочковой фильтрации. Нарушение функции почек может происходить в результате гипертензии и отека. Таким образом, при лечении пациентов с риском развития НЯ со стороны почек (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями печени и почек и пациенты пожилого возраста, принимавшие диуретики или ингибиторы АПФ) следует соблюдать осторожность при применении как селективных ингибиторов ЦОГ-2, так и обычных НПВП. Таким образом, очевидно, что ЦОГ-2-селективные НПВП не обладают каким-либо преимуществом над неселективными НПВП в отношении почечной безопасности [54]. При этом АМГ не вызывает поражение почек при многократном приеме, что подтверждается клиническими и биохимическими показателями [55]. Механизм почечной безопасности АМГ, по-видимому, является усиление кровотока в почках из-за повышенной выработки NO.

Хотя применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 вместо обычных НПВП для терапии артрита приводит к снижению риска развития серьезных НЯ со стороны ЖКТ, роль этих ингибиторов в возникновении или обострении ишемических кардиоваскулярных заболеваний на данный момент неясна. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что гипертензия может быть индуцирована или усилена ингибиторами ЦОГ-2 в степени схожей или более высокой, чем при приеме неселективных ЛС [56].

При ингибировании ЦОГ-2 может усиливаться повреждение эндотелия (индикатор сердечной ишемии) [57]; обсуждается вопрос о том, приводят ли эти изменения к абсолютному увеличению частоты ишемических заболеваний сердца [58]. Это влияние на кардиоваскулярные факторы риска более важно для пациентов с ревматоидным артритом, который сопровождается увеличением частоты ишемических заболеваний сердца [59].

Вскоре после начала продажи целекоксиба и рофекоксиба было установлено, что оба ЛС подавляют выработку простаглицина I₂ (ПГ_{I2}) у здоровых добровольцев [60]. Ранее было продемонстрировано, что ПГ_{I2} является преобладающим продуктом, который синтезируется при участии ЦОГ в эндотелии и ингибирует агрегацию

тромбоцитов, вызывает вазодилатацию и предотвращение пролиферации васкулярных клеток гладкой мускулатуры *in vitro* [61]. Ранее предполагалось, что ПГ₂ синтезируется в основном при участии ЦОГ-1 и что ЦОГ-1 является единственной изоформой, которая постоянно экспрессируется в клетках эндотелия.

Впоследствии было установлено, что эта гипотеза неверна: в исследовании на мышах и в клинических исследованиях было продемонстрировано, что ЦОГ-2 является преобладающей изоформой [62, 63]. Кардиоваскулярный эффект ПГ₂ *in vitro* противоположен эффекту тромбоксана А₂ (ТХА₂) – основного продукта ЦОГ-1 в тромбоцитах, который вызывает агрегацию тромбоцитов, сужение кровеносных сосудов и васкулярную пролиферацию [64]. При этом традиционные НПВП ингибируют биосинтез ТХА₂ и ПГ₂, а коксибы не влияют на биосинтез ТХА₂, что связано с отсутствием ЦОГ-2 в тромбоцитах. Таким образом, при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 увеличивается риск развития тромбоза, пациенты становятся более предрасположенными к инсульту и инфаркту [64]. В эпидемиологических исследованиях [65, 66] также изучалась кардиоваскулярная безопасность коксибов. Агентства FDA в США и ЕМЕА в Европе [67, 68], а также Агентство лекарственных препаратов Италии (AIFA) [69] выпустили предупреждение о кардиоваскулярном риске при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2, так же как и при приеме неселективных НПВП. Следует учитывать эту информацию при лечении пациентов с кардиоваскулярными факторами риска. В отличие от ЦОГ-2-селективных НПВП, которые не влияют на агрегацию тромбоцитов [70–72], АМГ обладает антитромбоцитарной активностью *in vitro* и *ex vivo*, сравнимой с действием ацетилсалициловой кислоты [25]. Благодаря этому фармакологическому эффекту данное ЛС является более подходящим, чем селективный ингибитор ЦОГ-2, для пациентов с одним или более кардиоваскулярными факторами риска.

В целом на основании всей изложенной выше информации можно сделать вывод о том, что АМГ является эффективным противовоспалительным ЛС с хорошими параметрами безопасности для ЖКТ, почек и сердечно-сосудистой системы. Благодаря этим свойствам и специфическому механизму действия АМГ является наиболее подходящим для продолжительного применения, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с заболеваниями почек или сердечно-сосудистой системы.

Реферат подготовил к.м.н. Н.Г. Лютов по материалу статьи Z. Jajic, M. Malaise, K. Nekam et al. «Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis» // Clinical and Experimental Rheumatology. 2005. Vol. 23, P. 809–818

Литература

1. Sokka T. Work disability in yearly rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol* 2003. Vol. 21 (Suppl. 31). P. 571–574.
2. Scott D.L., Smith C., Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review // *Clin Exp Rheumatol*. 2003. Vol. 21 (Suppl. 31). P. 520–527.
3. Pincus T., Kavanaugh A., Sokka T. Benefit/ risk of therapies for rheumatoid arthritis: underestimation of the "side effects" or risks of RA leads to underestimation of the benefit/ risk of therapies // *Clin Exp Rheumatol*. 2004. Vol. 22 (Suppl. 35). P. 2–11.
4. Henry D.A. Side effects of non steroidal anti-inflammatory drugs // *Baliere's Clin Rheumatol*. 1988. Vol. 2. P. 425–454.
5. Brater D.C. Anti-inflammatory agents and renal function // *Semin Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 32 (Suppl. 1). P. 33–42.

6. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *N Eng J Med*. 1999. Vol. 340. P. 1888–1899.
7. Macdonald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study // *BMJ*. 1997. Vol. 315. P. 1333–1337.
8. Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Lancet*. 1994. Vol. 343. P. 1075–1058.
9. Haslock I. Review of induced upper gastrointestinal morbidity and mortality. In CHELI R (Ed.): *Treatment and Prevention of NSAID Induced Gastropathy* // Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series. 1989. Vol. 147. P. 3–10.
10. Garcia-Rodriguez L.A., Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non steroidal anti-inflammatory drugs // *Lancet*. 1994. Vol. 343. P. 769–772.
11. Scarpignato C., Pelosini I. Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antisecretory compounds // *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999. Vol. 31 (Suppl. 1). P. 63–72.
12. Scarpignato C. Non steroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage gastroduodenal mucosa? // *Dig Dis*. 1995. Vol. 13 (Suppl. 1). P. 9–39.
13. Redfern J.S., Feldman M. Role of prostaglandins in preventing gastrointestinal ulceration: Induction of ulcers by antibodies to prostaglandins // *Gastroenterology*. 1989. Vol. 96. P. 596–605.
14. Halter F., Tamawski A.S., Schmassmann A., Peskar B.M. Cyclooxygenase 2- implications on maintenance of gastric mucosa integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives // *Gut*. 2001. Vol. 49. P. 443–453.
15. Wallace J.L., Devchand P.R. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defence // *Br J Pharmacol*. 2005. Vol. 145. P. 275–282.
16. Wu C.Y., Wu M.S., Chen C.J., Li M.C., Lin J.T., Chen G.H. The interaction of *H. pylori* infection and NSAIDs in cyclooxygenase-2 mRNA expression in gastric antral, corpus mucosa, and gastric ulcer // *J Clin Gastroenterol*. 2005. Vol. 39. P. 50–55.
17. Scarpignato C., Bjarnason I., Bretagne J.-F. et al. Working Team Report: Towards a GI Safer Anti-inflammatory Therapy // *Gastroenterology Int*. 1999. Vol. 12. P. 186–215.
18. Bensen W.G., Fiechtner J.J., Mcmillen J.I. et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor: a randomized, controlled trial // *Mayo Clin Proc*. 1999. Vol. 74. P. 1095–1105.
19. Emery P., Zeidler H., Kwiec T. et al. Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized, double blind comparison // *Lancet*. 1999. Vol. 354. P. 2106–2611.
20. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized, controlled trial // *JAMA*. 2000. Vol. 284 (10). P. 1247–1255.
21. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343. P. 1520–1528.
22. Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials // *BMJ*. 2002. Vol. 325. P. 619–624.
23. Watson D.J., Yu Q., Bolognese J.A., Reicin A.S., Simon T.J. The upper gastrointestinal safety of rofecoxib vs. NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr Med Res Opin*. 2004. Vol. 20. P. 1539–1548.
24. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M., Ruco L., Stopacciaro A. Studies on the gastric tolerability of the new non steroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacyl // *Arzneim Forsch/Drug Res*. 1995. Vol. 45. P. 1298–1302.
25. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // *Arzneim Forsch/Drug Res*. 2001. Vol. 51. P. 737–742.
26. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol*. 2000. Vol. 387. P. 233–244.
27. Bianchi Porro G., Montrone F., Lazzaroni M., Manzionna G., Caruso I. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis // *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999. Vol. 3. P. 378–385.
28. Tavella G., Ursini G. Studio clinico sull'attivita' antinfiammatoria e sulla tollerabilita' gastroenterica di amtolmetin guacil, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac, su pazienti anziani con patologie osteoarticolari // *Clin Ter*. 1997. Vol. 148. P. 543–548.
29. Montrone F., Santandrea S., Caruso I. et al. Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. *J Int Med Res*. 2000. Vol. 28. P. 91–100.
30. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G., Minari C., Barreca C. Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs // *Clin Drug Invest*. 1999. Vol. 17. P. 89–96.
31. De Pretis G., Tasini E. Tollerabilita' gastrica dell'antiinfiammatorio Amtolmetina Guacil: meta-analisi dei trials terapeutici. *Medicina Terapia*. 2002.
32. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C.M., Bettelli E. Impact on the bowel of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug // *Eur J Pharmacol*. 2003. Vol. 467. P. 173–183.

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



**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



<http://www.rmj.ru/reg/>

Панникулиты: современные аспекты диагностики

д.м.н. **Б.С. Белов**, к.м.н. **О.Н. Егорова**, **О.В. Пушкова**,
Н.М. Савушкина, профессор **С.Г. Раденска-Лоповок**

ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Панникулиты (Пн) – это группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Проблемы диагностики Пн связаны, в первую очередь, с многообразием клинических и патоморфологических форм, а также с отсутствием единых критериев. Выраженный клинический полиморфизм Пн и отсутствие специфического лечения обуславливают обращаемость пациентов к врачам различных специальностей (рис. 1). Это нередко приводит к позднему диагнозу и, следовательно, неадекватной тактике курации этих больных.

Единая общепринятая классификация Пн на сегодняшний день отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и патоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых долях выделяют септальный (СПн) и лобулярный Пн (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [1–4].

Типичный представитель СПн – узловая эритема (УЭ). Это неспецифический иммуновоспалительный синдром, развивающийся в результате различных причин (инфекции, саркоидоз, аутоиммунные заболевания, прием лекарственных препаратов, воспалительные заболевания кишечника, беременность, злокачественные новообразования и др.). Выделяют первичную (идиопа-

тическую) и вторичную УЭ. Спектр клинических проявлений УЭ обусловлен этиологическим фактором, состоянием иммунной системы больного, локализацией патологического процесса и его распространенностью [2, 5].

Успех диагностики УЭ зависит от тщательно собранных жалоб, анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Наблюдение 1

Пациентка Ф., 31 год. Обратилась в январе 2013 г. в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. С 15-летнего возраста страдает хроническим рецидивирующим тонзиллитом, по поводу чего периодически принимала антибактериальные препараты. В 2009 г. во время фолликулярной ангины впервые возникли 5 болезненных узлов на левой голени, диагностирована УЭ, проведено лечение дексаметазоном в/в в суммарной дозе 16 мг с положительным эффектом. В июле 2012 г. – обострение тонзиллита и появление 2-х узлов на голени, получала гомеопатическую терапию, клиническая симптоматика регрессировала через 2 мес. В декабре 2012 г. на фоне обострения тонзиллита отмечен рецидив болезненных узловатых образований на переднемедиальной и задней поверхностях голени.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Нормостеническое телосложение, рост – 165 см, вес – 64 кг. Слизистые оболочки нормальной окраски. Гипертрофия миндалин. Температура тела – 36,8°С. На переднемедиальной и задней поверхностях голени – 3 узла в стадии созревания и разрешения (рис. 2 а, б) диаметром 1,5–2 см. Выраженность боли при пальпации узла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. Имеется симптом «цветущего синяка» (рис. 2б). Другие патологические изменения при физикальном обследовании не обнаружены.

Результаты лабораторных исследований: гемоглобин (Hb) – 120 г/л, эритроциты – $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 19%, тромбоциты – 321×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 18 мм/ч, антистрептолизин О (АСЛО) – 800 Ед/мл. Значения глюкозы, холестерина, трансаминаз, креатинина, ферритина, общего белка, иммуноглобулина (Ig) E, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), анти-

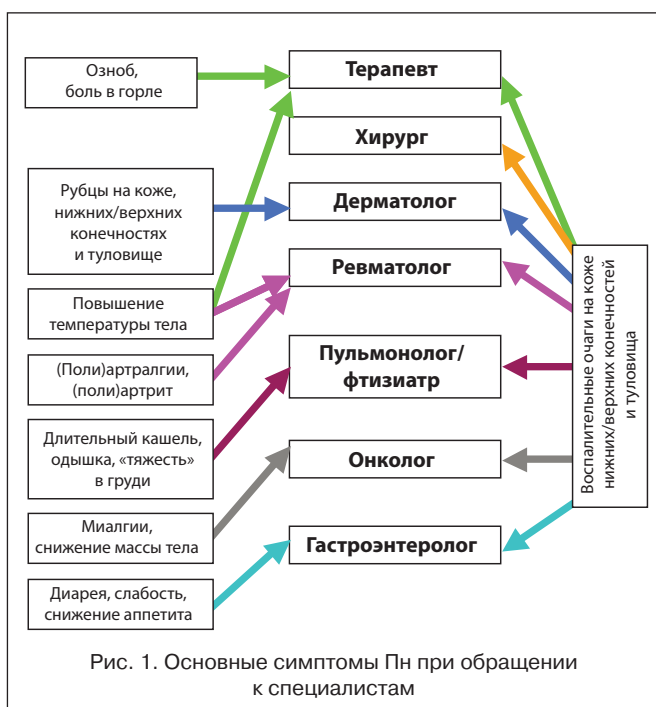


Рис. 2. Вторичная УЭ у пациентки Ф. (наблюдение авторов): а – стадия созревания; б – стадия разрешения

тел к ДНК, криоглобулинов – в пределах нормы. Проба Манту – 5 мм. При рентгенографии органов грудной клетки данных о наличии патологических изменений в паренхиме легких, средостении и увеличении внутригрудных лимфатических узлов не получено (рис. 3). Эхокардиография (Эхо-КГ) – патологии не выявлено. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен и артерий нижних конечностей – без патологии. Проведено УЗИ узла: участок кожи не изменен, в подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) имеется участок размытости, утолщения с повышенной эхоплотностью с признаками васкуляризации (рис. 4 а, б).

Диагноз: вторичная УЭ, стадия 2–3. Хронический тонзиллит. В результате применения бензатина бензилпенициллина 2 400 000 ЕД 1 раз в 3 нед., нестероидных противовоспалительных (НПВП), сосудистых препаратов, локальной терапии (клобетазол мазь, гепарин натрий) и охранительного режима через 3 нед. заболевание регрессировало. В течение года обострений не отмечалось.

Несмотря на достаточно большой перечень этиологических факторов, с высокой частотой УЭ диагностируется при относительно небольшом числе заболеваний. К числу последних относится саркоидоз, который по частоте ассоциаций с УЭ делит 1–2-е места со стрептококковой инфекцией.

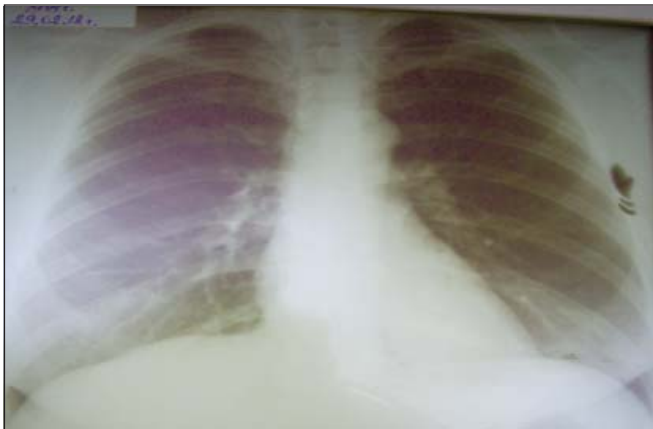


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки пациентки Ф. с вторичной УЭ (наблюдение авторов)

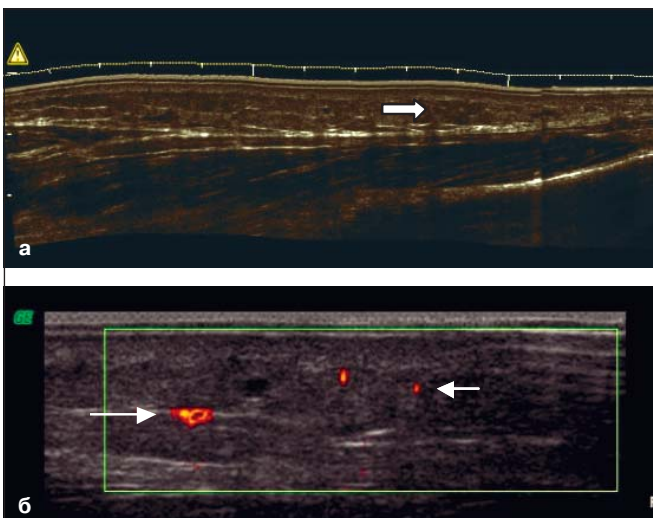


Рис. 4. УЗИ узла больной Ф. с вторичной УЭ (наблюдение авторов):
а – нормальный участок кожи: размытость, утолщение и повышение эхоплотности ПЖК (⇔);
б – с признаками васкуляризации (→)

Наблюдение 2

Пациентка Л., 25 лет. Поступила в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в январе 2014 г. с жалобами на множественные резко болезненные узлы на верхних и нижних конечностях, полиартралгии, припухлость голеностопных и лучезапястных суставов, повышение температуры тела до 38,8°C, повышенную потливость.

Считает себя больной с 7 декабря 2013 г., когда впервые развился артрит голеностопных суставов, через 2 сут появились 2 резко болезненных узла на задней поверхности левой голени. В течение нескольких дней сформировались множественные (10) резко болезненные гиперемированные узлы с захватом всей поверхности обеих голеней, температура тела повысилась до 38°C, увеличилась потливость. Осмотрена терапевтом по месту жительства – диагностирован вероятный реактивный артрит. Проведено лечение дексаметазоном 8 мг в/в с положительным эффектом (узлы регрессировали). 18 декабря 2013 г. – повторное развитие болезненных узлов на всех поверхностях обеих голеней, артрит голеностопных суставов, лихорадочный синдром. Диагноз прежний, проведено лечение дексаметазоном 12 мг/сут в/в с быстрым, но непродолжительным эффектом (узлы и артрит голеностопных суставов уменьшились). В дальнейшем в течение 1 мес. – двукратный рецидив заболевания с развитием вышеуказанной симптоматики. Проведена терапия бетаметазоном 40 мг № 1, нимесулидом 200 мг/сут и локальная терапия – эффект кратковременный.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Температура тела – 37,8°C. Множественные (30) резко болезненные (ВАШ боли 100 мм) гиперемированные узлы диаметром от 2 до 7 см на верхних и нижних конечностях (рис. 5 а, б, в). Артриты лучезапястных и голеностопных суставов. Контрактура левого локтевого сустава. Боль при пальпации и движении в мелких суставах кистей и стоп, лучезапястных, плечевых, локтевых, коленных и голеностопных суставах. Периферические лимфоузлы не увеличены. Органы и системы – без особенностей.

Лабораторные исследования: Нв – 105 г/л, лейкоциты – $12,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 5%, СОЭ – 54 мм/ч, СРБ – 121,0 (норма – 0–5,0) мг/л. Значения глюкозы, холестерина, трансаминаз, креатинина, ферритина, общего белка, IgE, РФ, антинуклеарного фактора, антител к ДНК, ANCA p/c, криоглобулинов, комплемента (С3/С4), АСЛО, α_1 -антитрипсина – в пределах нормы. Анализ мочи – без патологии. Проба Манту – 5 мм. На компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки – увеличение внутригрудных лимфоузлов до 21 мм, признаки хронического бронхита (рис. 6). УЗИ внутренних органов, Эхо-КГ, УЗДГ вен нижних конечностей – патологии не выявлено.

УЗИ узла: в ПЖК определяется участок уплотнения с «глыбчатостью», отсутствие анэхогенных участков и васкуляризации (рис. 7).

Консультация пульмонолога: на основании данных анамнеза, клинико-лабораторной картины диагностирован саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов 1 стадии.

Таким образом, в результате проведенного комплексного обследования поставлен **диагноз:** синдром Леффрена, саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов, стадия 1, активность 3; вторичная УЭ острого течения, стадия 2; полиартрит; лихорадочный синдром.

Учитывая высокую клинико-лабораторную активность заболевания, проведено лечение дексаметазоном в/в в суммарной дозе 70 мг в сочетании с циклофосфамидом 600 мг в/м с последующим пероральным приемом метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут и еженедельным введением циклофосфамида по 200 мг в/м в сочетании с НПВП и сосудистыми препаратами. На фоне проводимой терапии уменьшились болезненность, интенсивность и диаметр уплотнений (рис. 5 г, д, е), нормализовалась температура тела, снизилась лабораторная активность процесса (СОЭ – 24 мм/ч, СРБ – 7,6 мг/л). Больная остается под наблюдением ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

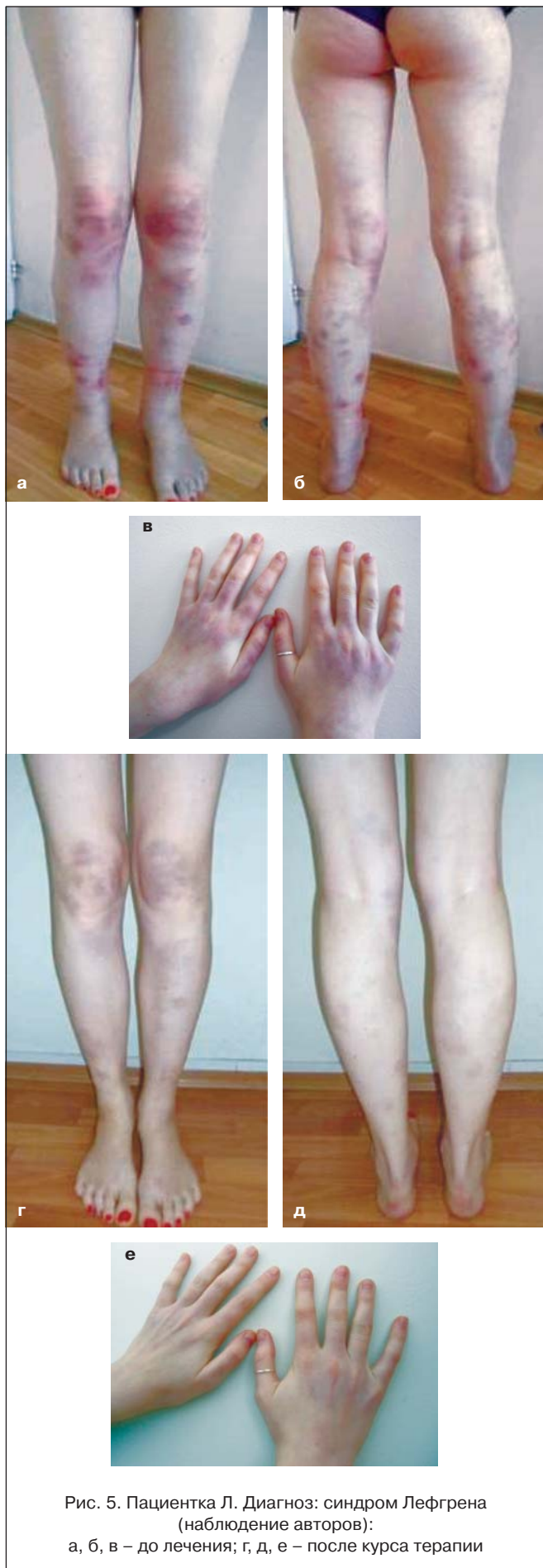


Рис. 5. Пациентка Л. Диагноз: синдром Лефгрена (наблюдение авторов): а, б, в – до лечения; г, д, е – после курса терапии

Разнообразие заболеваний, которые имеют схожую с УЭ клиническую картину, обуславливает необходимость тщательной дифференциальной диагностики. Несвоевременное и некорректное проведение последней нередко приводит к хронизации течения фонового заболевания и задержке начала адекватной терапии.

Наблюдение 3

Пациентка К., 36 лет. Обратилась в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в январе 2014 г. с жалобами на ноющую боль и болезненное уплотнение кожи левой голени. Считает себя больной с 2012 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции возникло болезненное уплотнение на левой голени. Диагностирован тромбофлебит. Проведено лечение сосудистыми препаратами и физиопроцедурами с положительным эффектом. В апреле 2013 г. возникло болезненное уплотнение на медиальной поверхности левой голени. При обследовании лабораторные показатели воспалительной активности – в пределах нормы. При УЗДГ вен нижних конечностей обнаружены признаки недостаточности перфорантных вен средней трети голени, больше слева. В связи с прогрессированием заболевания и недостаточной эффективностью терапии пациентка направлена на консультацию в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

При осмотре на медиальной поверхности нижней трети левой голени – диффузное «опоясывающее» овальное уплотнение размерами 4x8 см (рис. 8). Боль при пальпации уплотнения – 60 мм по ВАШ. Плотный отек голени. Мышечная система – без патологии. Другие патологические изменения при физикальном обследовании не обнаружены.

Лабораторные исследования; значения Нб, лейкоцитов, СОЭ, ферритина, креатинина, трансаминаз, СРБ, РФ, антител к ДНК, антинуклеарных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, АСЛО, криоглобулинов, С3с, С4с, IgG- и IgM-антител к кардиолипину, D-димера, α_1 -антитрипсина – в пределах нормы. Проба Манту – 3 мм. На КТ грудной клетки свежих оча-

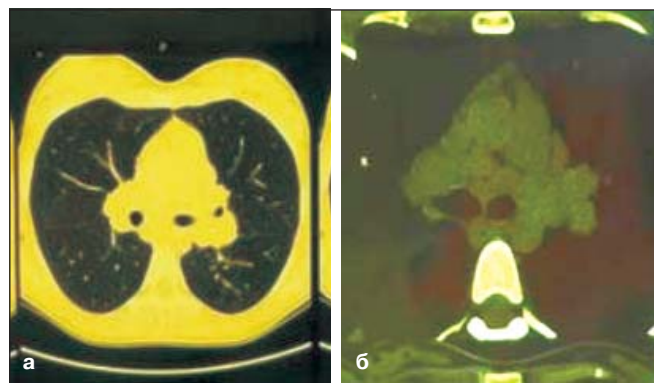


Рис. 6. КТ органов грудной клетки пациентки Л. с синдромом Лефгрена

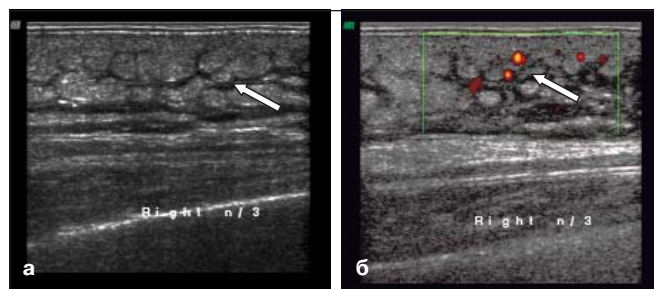


Рис. 7. УЗИ узла больной Л. с синдромом Лефгрена: а – ПЖК с диффузным повышением эхогенности и изменением структуры по типу «дольчатости», окруженные анэхогенными ободками; б – васкуляризация ПЖК

говых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. УЗИ внутренних органов – слабо выраженные диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Данные цветового дуплексного сканирования сосудов – проходимость вен нижних конечностей сохранена, недостаточность перфорантной вены в средней трети левой голени. УЗИ узла: имеется утолщение ПЖК, «глыбчатость» структуры с макроваскуляризацией (рис. 9 а, б).

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК: в дерме множество сосудов разного калибра с утолщением, склерозированными стенками. Коллагеновые волокна нижней трети дермы утолщенные, склерозированные, местами гиалинизированные (рис. 10).

Консультация хирурга-флеболога: варикозное расширение вен нижних конечностей без язв. Хроническая венозная недостаточность (ХВН), класс IV.

Диагноз: ЛПн хронического течения, липодерматосклероз (ЛДС). Варикозное расширение вен нижних конечностей без язв. ХВН, класс IV.

Учитывая низкую клинико-лабораторную активность заболевания, проведено лечение гидроксихлорохином 600 мг/сут, нимесулидом 200 мг/сут, диосмин+гесперидином 1 г/сут, этилметилгидроксипиридина сукцинатом 750 мг/сут с постепенным снижением дозы и отменой препаратов, мезотерапия пораженных областей ног, рекомендовано ношение компрессионного трикотажа 2 степени компрессии.

В результате проведенного лечения через 1 мес. отмечена положительная динамика: значительно уменьшились уплотнения в нижней трети обеих голени и признаки венозной недостаточности. Пациентка вернулась к обычному образу жизни и труду.



Рис. 8. ЛДС у пациентки К. (наблюдение авторов)

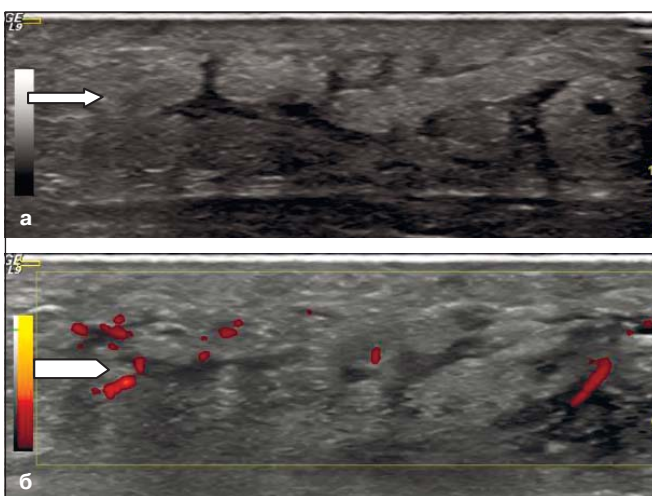


Рис. 9. УЗИ кожи пациентки К. с ЛДС:
а – признаки «глыбчатости» структуры ПЖК;
б – макроваскуляризация ПЖК (наблюдение авторов)

Обсуждение

В настоящей статье представлены 3 наиболее частых и типичных на сегодняшний день случая дифференциальной диагностики УЭ.

У первой пациентки имело место классическое течение УЭ, развившейся после перенесенной А-стрептококковой инфекции глотки, с преимущественной локализацией процесса на переднемедиальных поверхностях голени и полным быстрым обратным развитием в результате комплексной антибактериальной, противовоспалительной и сосудистой терапии. Необходимо подчеркнуть особую цветовую динамику поражений кожи при УЭ в зависимости от стадии процесса – от бледно-красной до желто-зеленой окраски (феномен «цветения синяка»). Такая динамика окраски довольно характерна для УЭ и позволяет диагностировать заболевание даже на поздней стадии. Узелки полностью исчезают через 3–6 нед. (возможно дольше) без атрофии или образования рубцов.

Суставной синдром в виде артралгий и/или артритов, которые развиваются одновременно с кожными изменениями или за 2–4 нед. до появления последних, встречается более чем у 50% больных УЭ. Наиболее часто поражаются голеностопные, коленные и лучезапястные суставы. Нередко наблюдается утренняя скованность. Артрит(ы) разрешается(-ются) в течение нескольких недель, но артралгии и скованность могут сохраняться до 6 мес. Деформации и деструктивные изменения в суставах не развиваются. Клеточный состав синовиальной жидкости не изменен, РФ отсутствует [1, 5].

Несмотря на то, что УЭ нередко развивается после А-стрептококковой инфекции и протекает с суставным

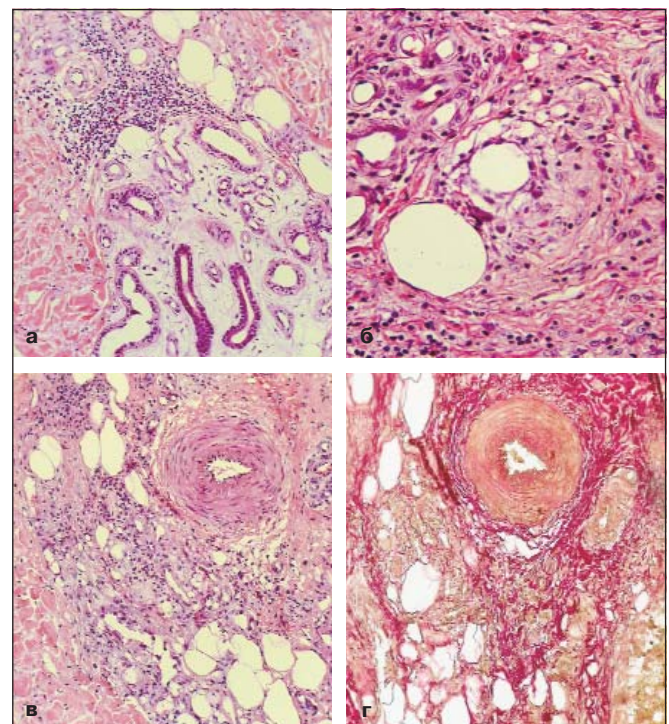


Рис. 10. Гистологическая картина ЛДС (наблюдение авторов):
а – лимфоцитарный инфильтрат дермы в области потовых желез, фиброз перидуктального пространства, окраска гематоксилином и эозином x 100;
б – склероз гиподермы, лимфоциты на фоне склерозированной подкожной клетчатки, микрокиста клетчатки, окраска гематоксилином и эозином x 200;
в – артериосклероз, диффузное лимфоцитарное воспаление нижней трети дермы, окраска гематоксилином и эозином x 100;
г – склероз клетчатки, окраска пикрофучсином по ван Гизону x 100

синдромом, сердечная патология в форме эндокардита или эндомиокардита у таких пациентов не выявляется. Не усугубляется тяжесть клапанной патологии и при возникновении УЭ у больных с ревматическими пороками сердца. Таким образом, не отрицая вообще возможности развития данного синдрома у больных с достоверным ревматическим анамнезом, следует подчеркнуть, что УЭ не является отражением активности ревматического процесса и не характерна для острой ревматической лихорадки как таковой.

УЭ, развивающаяся в рамках саркоидоза, имеет ряд особенностей, многие из которых наблюдались у нашей второй больной, а именно:

- интенсивный отек нижних конечностей, часто предшествующий появлению УЭ;
- выраженность артралгий и периартикулярных изменений, преимущественно голеностопных, реже – коленных и лучезапястных суставов;
- обширная распространенность и множественность элементов УЭ, а также тенденция их к слиянию;
- преимущественная локализация УЭ на заднебоковых поверхностях голеней, над коленными суставами, в области бедер и предплечий;
- крупные размеры элементов УЭ (>2 см в диаметре);
- нередко повышение антител к иерсиниям и А-полисахариду стрептококка при отсутствии клинических симптомов инфекций, вызываемых этими возбудителями;
- клинические признаки поражения бронхолегочной системы: одышка, кашель, боль в грудной клетке.

Сочетание УЭ с прикорневой лимфаденопатией, поражением суставов и лихорадочным синдромом составляет классическую тетраду симптомов, характерных для острого варианта течения саркоидоза, получившего название синдрома Лефгрена. Однако увеличение внутригрудных лимфоузлов у больных УЭ может также наблюдаться при туберкулезе, А-стрептококковой инфекции, инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, лимфогранулематозе, кокцидиомикозе, гистоплазмозе и неходжкинской лимфоме.

Следует подчеркнуть, что УЭ, развившаяся в рамках синдрома Лефгрена, не содержит саркоидных гранул, поэтому биопсия ее элементов не информативна в плане верификации саркоидоза. В то же время высокую диагностическую значимость имеет гистологическое исследование одной из саркоидозных бляшек, которые обычно локализуются симметрично на коже туловища, ягодиц, конечностей и лица. Они представляют собой безболезненные четко очерченные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски по периферии и атрофичные более бледные в центре. Саркоидозные бляшки – одно из системных проявлений хронического саркоидоза [6].

К заболеваниям, которые имеют схожую с УЭ клиническую картину и нередко имитируют ее, относится ЛДС, диагностируемый у третьей пациентки. Это состояние представляет собой дегенеративно-дистрофические изменения ПЖК, принадлежит к группе преимущественно ЛПн, возникает чаще у женщин среднего возраста, страдающих ожирением и ХВН [1, 3, 7, 8]. Встречаемость отечного синдрома и трофических нарушений (гиперпигментация, ЛДС, экзема) на фоне ХВН варьирует от 3 до 11% [8]. Их развитие, как правило, обусловлено неадекватным лечением или отсутствием такового, что нередко связано с поздним обращением пациента за медицинской помощью.

Для ЛДС характерно острое начало с развитием болезненных гиперемированных уплотнений на коже нижней трети голени, чаще в области медиальной лодыжки. При прогрессировании склероза и атрофии ПЖК и переходе процесса в хроническую стадию в очаге поражения наблюдаются гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистой плотности с четкой демаркационной линией. Вследствие этого развивается характерная деформация нижней трети голени по типу «бокала» (что наблюдалось у нашей пациентки). В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии формируются трофические язвы.

Проведение УЗИ кожи и ПЖК представляется, несомненно, перспективным для верификации диагноза у таких больных. Наиболее важные преимущества данного метода – неинвазивность, безболезненность, возможность многократного применения для мониторинга течения болезни и оценки эффективности лечения, а также документирование всех особенностей с последующим сравнительным анализом.

В настоящее время нами предложен вариант диагностического алгоритма, предусматривающий несколько этапов обследования для больных Пн (рис. 11). Предварительные результаты показали, что эффективность разработанного алгоритма в диагностике Пн составила 93,4% [9], однако для дальнейшей оценки его чувствительности и специфичности необходимы дальнейшие исследования.

В заключение необходимо подчеркнуть, что Пн представляют собой мультидисциплинарную проблему и могут встретиться в практике клиницистов различных специальностей. Многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса, всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

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

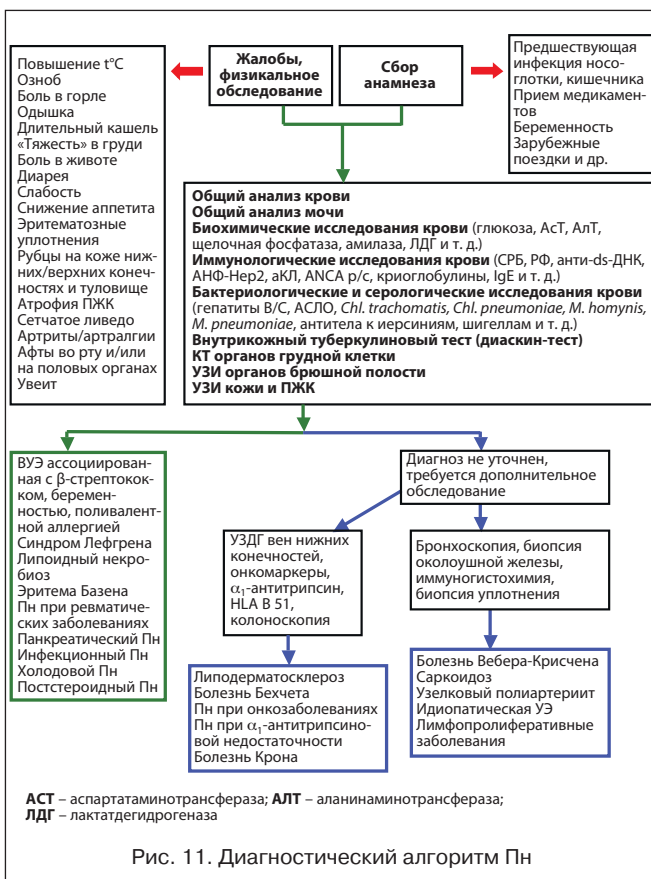


Рис. 11. Диагностический алгоритм Пн

Стадии рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите

Профессор **А.В. Смирнов**, д.м.н. **Д.Е. Каратеев**

ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Костно-суставная система кистей и дистальных отделов стоп является основным объектом исследования для постановки диагноза и определения стадии ревматоидного артрита (РА) и проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями ревматической и неревматической природы. Синовиальная оболочка периферических суставов является органом-мишенью, где при РА разворачивается хроническое аутоиммунное воспаление, приводящее в дальнейшем к характерному для РА множественному и симметричному поражению суставов. Симметричность изменений в суставах кистей и стоп является отличительной особенностью РА. Типичные признаки РА – симметричное поражение пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов, суставов запястий, проксимальных межфаланговых суставов кистей. Первые рентгенологические симптомы артрита, в т. ч. и появление первых эрозий, могут обнаруживаться во 2-х и 3-х пястно-фаланговых суставах, 3-х проксимальных межфаланговых суставах кистей, суставах запястий, лучезапястных суставах, шиловидных отростках локтевых костей, 5-х плюсне-фаланговых суставах. При более выраженных стадиях РА изменения могут обнаруживаться в дистальных межфаланговых суставах кистей и стоп. РА никогда не начинается с поражения дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, проксимальных межфаланговых суставов стоп.

Наиболее часто в повседневной практике применяется рентгенологическая классификация, основанная на делении РА на модифицированные стадии по Штейнбрюккеру с использованием обзорных рентгенограмм кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции.

Выделяются **4 рентгенологические стадии РА**, отражающие прогрессирование симптомов артрита в суставах кистей и дистальных отделов стоп.

К **1-й стадии** (ранним рентгенологическим изменениям) РА относятся периартикулярное утолщение и уплотнение мягких тканей, околосуставной остеопороз (повышение рентгенпрозрачности костной ткани), единичные кистовидные просветления костной ткани и сужение отдельных суставных щелей в типичных для начального РА суставах. Рентгенологические симптомы 1-й стадии неспецифичны для РА и могут быть обнаружены при других ревматических заболеваниях, что требует обязательного учета клинико-лабораторных показателей заболевания.

Стадия 2 характеризуется нарастанием околосуставного остеопороза, появлением множественных кистовидных просветлений костной ткани в эпифизах коротких трубчатых костей и костях запястий в сочетании с множественными сужениями суставных щелей, эрозивными изменениями в суставах и небольшими краевыми деформациями костей. Эта стадия подразделяется на неэрозивную и эрозивную формы в зависимости от отсутствия или наличия деструктивных изменений в

суставах. Как правило, первые эрозии появляются во 2–3-х пястно-фаланговых, 5-х плюсне-фаланговых суставах, костях запястий, в области шиловидного отростка локтевой кости. Отличительная особенность 2-й стадии РА – отсутствие умеренных или выраженных деформационных изменений, подвывихов, вывихов и костных анкилозов суставов.

Стадия 3 характеризуется нарастанием рентгенологических симптомов, выявляемых при 2-й стадии. Деструктивные изменения выраженные, определяются во многих суставах кистей и дистальных отделов стоп. Преобладают в типичных для РА суставах. Отличительная особенность 3-й стадии – умеренные и выраженные деформации эпифизов костей, подвывихи и вывихи в отдельных или многих суставах.

4-я стадия характеризуется симптомами 3-й стадии и появлением костных анкилозов суставов. Для РА типичны анкилозы в суставах запястий (межзапястных, 2–5-х запястно-пястных суставах). Крайне редко выявляются анкилозы в проксимальных межфаланговых суставах кистей и лучезапястных суставах. Выраженные деструктивные изменения в костях запястий могут приводить к коллапсу запястий, который характеризуется снижением высоты запястий, выраженными деформациями, уменьшением размеров или остеолитическими изменениями в пястно-фаланговых и, реже, плюсне-фаланговых суставах. Рентгенологические стадии РА представлены на рисунках 1–11.



Рис. 1. Большая Н. РА 1-й стадии. Обзорная рентгенография кистей. Незначительный околосуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани в пястных головках. Незначительно сужены щели отдельных пястно-фаланговых (ПЯФ) суставов



Рис. 2. Больная Н. РА 1-й стадии.
 Обзорная рентгенография дистальных отделов стоп. Околосуставной остеопороз не определяется. Единичные кистовидные просветления костной ткани в 3 и 4 плюсне-фаланговых суставах слева. Суставные щели не сужены



Рис. 5. Больная Р. РА 2-й стадии (эрозивная форма).
 Обзорная рентгенография кистей. Незначительный околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани (ПЯФ суставы, запястья). Сужены щели суставов (больше в запястьях). Единичная эрозия левой ладьевидной кости



Рис. 3. Больной З. РА 2-й стадии (неэрозивная форма).
 Обзорная рентгенография кистей. Выраженный распространенный остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужены щели большинства суставов. Неровность контуров и небольшие деформации отдельных эпифизов костей. Эрозий, вывихов и подвывихов суставов не выявляется. Небольшие остеофиты на краях суставных поверхностей костей в дистальных и проксимальных межфаланговых (ПМФ) суставах (симптомы узелковой формы остеоартроза)



Рис. 6. Больная Р. РА 2-й стадии (эрозивная форма).
 Обзорная рентгенография дистальных отделов стоп. Умеренный околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани и небольшие деформации плюсневых головок. Сужены щели суставов. Множественные эрозии в ПЛФ суставах. Вывихов и подвывихов суставов нет



Рис. 4. Больной З. РА 2-й стадии (неэрозивная форма).
 Обзорная рентгенография дистальных отделов стоп. Выраженный распространенный остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани в 1-х межфаланговых и 5-х плюсне-фаланговых (ПЛФ) суставах. Незначительно сужены щели отдельных ПЛФ суставов. Эрозий, вывихов и подвывихов суставов, деформаций костей во 2–5-х ПЛФ суставах не выявляется. Выявленный артроз 1-х ПЛФ суставов



Рис. 7. Больная М. РА 3-й стадии.
 Обзорная рентгенография кистей. Выраженный распространенный остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужены щели большинства суставов. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные вывихи и подвывихи суставов, деформаций эпифизов костей. Костных анкилозов нет. Асимметричное поражение суставов запястий (больше слева)



Рис. 8. Больная М. РА 3-й стадии.

Обзорная рентгенография дистальных отделов стоп. Выраженный распространенный остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужены щели многих суставов. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные вывихи и подвывихи суставов



Рис. 10. Больной П. РА 4-й стадии.

Обзорная рентгенография дистальных отделов стоп. Выраженный распространенный остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужены щели суставов. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные вывихи и подвывихи суставов, деформации многих костей. Эрозивные артриты суставов предплюсны



Рис. 9. Больной П. РА 4-й стадии.

Обзорная рентгенография кистей. Утолщены и уплотнены мягкие ткани в запястьях и ПЯФ. Выраженный распространенный остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужены щели всех суставов. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные вывихи и подвывихи суставов запястий и 4-го правого ПМФ сустава. Множественные деформации эпифизов костей. Анкилозы суставов запястий. Коллапс костей запястий



Рис. 11. РА 4-й стадии.

Обзорная рентгенография кистей. Выраженный распространенный остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужены щели всех суставов. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные вывихи и подвывихи суставов. Выраженные деформации эпифизов костей. Костные анкилозы суставов запястий. Сгибательные и разгибательные контрактуры суставов

Рациональное применение антибиотиков в ревматологии: избранные аспекты

д.м.н. Б.С. Белов, к.м.н. С.В. Шубин, профессор Л.П. Ананьева

ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

В современных условиях борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями представляет собой одну из наиболее актуальных проблем медицины. При этом важное место отводится рациональной терапии антиинфекционными препаратами. В ревматологии необходимость применения антибиотиков связана по меньшей мере с двумя факторами: эрадикацией возбудителя-триггера (инфекционного агента, запускающего иммунопатологические механизмы воспаления), а также лечением коморбидной инфекции.

Несмотря на обширный арсенал антимикробных средств, разработанных и внедренных в клиническую практику в течение последних 60 лет, вопросы рациональной терапии инфекционной патологии в различных областях медицины, в т. ч. в ревматологии, по-прежнему требуют к себе самого пристального внимания как в научном, так и в практическом плане.

А-стрептококковый тонзиллит/фарингит

В настоящее время доказана тесная ассоциация острой ревматической лихорадки (ОРЛ) с высоковирулентными («ревматогенными») А-стрептококковыми штаммами, компоненты которых обуславливают иммунизирующий эффект и развитие иммуноопосредованного патологического процесса. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что по крайней мере в пределах нескольких следующих десятилетий человечество не сможет быть избавлено от β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА). Таким образом, сохра-

няется возможность вспышек ОРЛ в различных регионах мира, особенно среди детей в возрасте 7–15 лет.

В соответствии с современными рекомендациями пенициллин V (феноксиметилпенициллин) или амоксициллин рассматриваются в качестве средств выбора для лечения БГСА-инфекции глотки у больных с хорошей переносимостью этих лекарственных препаратов (табл. 1). Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов является амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95, 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17, 22 и 60% соответственно).

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь – низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпенициллина оправданно только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируруемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

Показаниями к назначению однократной инъекции бензатин пенициллина являются следующие:

- низкая исполнительность больных;

Таблица 1. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите/фарингите [1]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
Пенициллины			
Бензатина пенициллин	2,4 млн Ед	1,2 млн Ед	однократно
Феноксиметилпенициллин	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины			
Цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1-2)	10
При непереносимости β-лактамов антибиотиков			
Макролиды			
Спирамицин	6 млн Ед (2)	3 млн Ед (2)	10
Азитромицин	0,5 г –1-й день, затем 0,25 г (1)	12 мг/кг (1)	5
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Джозамицин	1,5 г (3)	30–50 мг/кг (3)	10
Эритромицин	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и β-лактамов антибиотиков			
Линкозамиды			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

При непереносимости β-лактамов назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой пенициллина. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина – первого представителя антибиотиков данного класса в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны ЖКТ, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

В современной действительности приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко, и в отдельных европейских регионах она превышает 40%. По данным многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-3, в России за период 2006–2009 гг. резистентность БГСА к макролидам была следующей: эритромицин – 0,8%, кларитромицин – 3,3%, азитромицин – 10%, спирамицин – 1,4%, джозамицин – 1,7%, мидекамицин – 4,1% [2].

Общепризнанно, что в условиях повсеместно нарастающей резистентности БГСА к макролидам эти антибиотики следует рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения БГСА-тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на β-лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [3].

Длительность лечения БГСА-инфекции глотки макролидами составляет 10 дней, азитромицином – 5 дней. Согласно последним данным [4, 5], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3-х дней, курсовая доза – 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза – 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости β-лактамов и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении оральных пенициллинов чувствительность к ним со стороны зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Поэтому у данной категории пациентов, среди которых достаточное количество больных с ревматическими пороками сердца и клапанными протезами, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита достаточно высока вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими специфические ферменты – β-лактамазы, которые обуславливают гидролиз пенициллиновых антибиотиков. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-

защищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуроксим аксетил), а при непереносимости β-лактамов антибиотиков – линкозамидами (табл. 2). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется.

Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправданно по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обоснованно по причине низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения – так называемые «респираторные» (левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

Реактивные артриты

Реактивные артриты (РеА) – это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 2 мес.) с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией. Согласно заключению международной экспертной комиссии [6], определенными триггерами постэнтероколитических или энтерогенных РеА (ЭРеА) признаны иерсинии, шигеллы, сальмонеллы и кампилобактер, урогенных РеА (УРеА) – *Chlamydia trachomatis*. В качестве возможных триггеров УРеА рассматриваются уреоплазмы и гонококки. РеА относятся к группе серонегативных спондилоартритов и, как правило (около 80%), ассоциируются с наличием антигена HLA-B 27.

На сегодняшний день большинством авторов признано целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Следует отметить, что санация организма больного УРеА от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. Показано, что при УРеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие отделы его, что значительно затрудняет санацию этого очага. Данное

Таблица 2. Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита [1]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

обстоятельство в определенной степени может служить объяснением того, что 7–10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза, совершенно не эффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Однако даже при адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя.

Известно, что носители видовых признаков хламидий – элементарные тельца – метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и в ряде случаев могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда изначально метаболически активные ретикулярные тельца, локализующиеся внутри клетки, останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в элементарные тельца. Эти промежуточные формы по сравнению с обычными имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

Для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 3), назначаемые в течение 28–30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют фторхинолоны.

Контрольные исследования на хламидиоз следует выполнять через 1, 2 и 3 мес. после окончания лечения. Контроль излеченности предпочтительно проводить методом выделения хламидий в культуре клеток. В случае невозможности проведения данного исследования рекомендуется использование 2-х методов диагностики хламидийной инфекции: иммунофлуоресцентного и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использование серологических методов диагностики не рекомендуется, т. к. хламидийные антитела обнаруживаются не у всех больных текущим хламидиозом, а IgG-антитела могут сохраняться в крови достаточно долго после излечения от инфекции.

Как свидетельствует опыт, накопленный в НИИР РАМН, частота эрадикации *Chlamydia trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%, что является весьма

действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов.

В целом, признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Для решения этой проблемы необходимы широкомасштабные многоцентровые клинические исследования. Вопрос о влиянии антибиотиков на поражение суставов при УРеА остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Однако лечение хламидиоза является необходимым, т. к. эта инфекция относится к заболеваниям, передающимся половым путем. Необходимо также адекватное лечение половых партнеров этих лиц. В то же время общепризнанно, что назначение антибиотиков при ЭРеА является нерациональным, поскольку к моменту развития суставного синдрома возбудитель в большинстве случаев уже элиминируется из макроорганизма.

Боррелиоз Лайма (иксодовые клещевые боррелиозы)

В последние годы ревматологи проявляют неослабевающий интерес к боррелиозу Лайма (БЛ), поскольку при этой инфекции нередко встречается поражение опорно-двигательного аппарата. Клинические проявления обусловлены наличием живого микроба в тканях, поэтому для купирования симптомов необходимо достаточно длительное антибактериальное воздействие. Возбудители БЛ чувствительны к широкому спектру антибактериальных препаратов (тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины II–III генераций, макролиды) и в то же время устойчивы к аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаниламидам. Вследствие неэффективности (или отсутствия доказательств эффективности) не рекомендуются к применению для любой стадии БЛ цефалоспорины I генерации, карбапенемы, ванкомицин, метронидазол, изониазид, рифампицин. Антибактериальные препараты назначаются как перорально, так и парентерально в разовых и курсовых дозах в зависимости от выраженности клинических проявлений и периода болезни. Доказано, что ранняя (т. е. назначенная по поводу клещевой мигрирующей эритемы) антибактериальная терапия снижает риск развития вторичной эритемы и поражения суставов и, таким образом, является важным фактором дальнейшего благоприятного течения БЛ. Выявлена высокая степень корреляции между лечением, начатым в первый месяц болезни, и выздоровлением. Таким образом, при БЛ прогноз четко коррелирует не только с оптимальной антибактериальной терапией, но и с ранними сроками ее начала. Применительно к ревматологии это означает, что своевременная адекватная терапия локальной кожной инфекции, по сути, является первичной профилактикой развития артрита и других системных осложнений. В таблице 4 представлены схемы антибактериальной терапии БЛ, разработанные экспертами Американского общества инфекционных болезней. Необходимо отметить, что лечение антибиотиками является обязательным во всех случаях БЛ независимо от давности и стадии заболевания.

При Лайм-артрите без сопутствующих неврологических симптомов лечение начинают с доксицилина. Преимущества такого подхода – пероральный прием, меньшая частота побочных действий и более низкая стоимость препарата. При одновременном развитии Лайм-артрита и неврологических проявлений рекомендуют цефтриаксон. Альтернативные антибиотики – цефотаксим или пенициллин G. Повторный курс проводится не ранее чем через 3 мес., т. к. эффект антимикробной терапии наступает медленно. При персистенции или рецидивах артрита ре-

Таблица 3. Антибактериальная терапия урогенитального хламидиоза при РеА [7]

Препараты	Суточная доза (кратность)	Длительность, дни
Средства выбора		
Макролиды		
Азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г (1)	29
Кларитромицин	1,0 г (2)	30
Спирамицин	9 млн ЕД (3)	28
Рокситромицин	0,3 г (2)	30
Эритромицин	2,0 г (4)	30
Тетрациклины		
Доксициклин	0,2 г (2)	30
Альтернативные средства		
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	1500 мг (2)	28
Офлоксацин	400 мг (2)	28
Ломефлоксацин	400–800 мг (1-2)	28
Спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг (1)	28

комендуется 4-недельный курс лечения пероральными препаратами или цефтриаксоном в течение 2–4 нед. Повторное лечение антимикробными средствами, начатое поздно, может быть малоэффективным. При его неэффективности добавляются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды внутрисуставно, проводится артроскопическая синовэктомия.

Для лечения пациентов детского возраста на ранней стадии рекомендуется амоксициллин или цефуроксима аксетил. При поражении нервной системы и хроническом Лайм-артрите оптимальным является цефтриаксон. В качестве альтернативы возможно использование цефотаксима. Продолжительность лечения – 2–4 нед.

На фоне лечения антибиотиками примерно у 5–10% больных (обычно при использовании пенициллина или цефалоспоринов) может развиваться реакция Яриша–Герксгеймера. Она возникает, как правило, в 1-е сут от начала лечения при остром и на 2–3 сут при хроническом вариантах течения болезни. Основные проявления реакции: озноб, повышение температуры, головные и мышечные боли, усиление местных кожных реакций в области очагов эритемы (увеличение ее размеров, отека и болезненности), лейкоцитоз, а также ухудшение общего самочувствия больного. Важно отличать эту реакцию от аллергической реакции на антибиотик. Реакция Яриша–Герксгеймера не рассматривается в качестве основания для отмены применяемого антибиотика, т. к. она не является результатом непереносимости препарата больными и обыч-

но быстро купируется либо самостоятельно, либо в результате усиления дезинтоксикационной терапии.

При БЛ микробиологические критерии излеченности для практики недоступны. По этой причине исследования посвященные изучению связи между чувствительностью микроорганизма к данному антибиотику *in vitro* и клиническим исходом, не проводились. Применяемые схемы лечения носят рекомендательный характер, их эффективность основывается только на клиническом опыте. На практике результаты лечения оценивают по динамике клинических симптомов. Эффективность терапии на ранней стадии БЛ оценивают через 6–12 мес., поскольку поздние проявления болезни могут развиваться в течение года после лечения мигрирующей эритемы.

По окончании курса антибактериальной терапии у ряда больных сохраняются плохое самочувствие, головные боли, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, неопределенные мышечно-скелетные боли, признаки хронической усталости, вегетативной дисфункции и др. Эти симптомы, объединяемые термином «постлаймский» синдром, персистируют от 6 до 18 мес. и значительно снижают качество жизни пациента, перенесшего болезнь Лайма. Доказано, что назначение антибактериальной терапии больным с постлаймским синдромом к улучшению не приводит.

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

Таблица 4. Антибактериальная терапия БЛ [8]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
Ранняя стадия (локальная/диссеминированная)			
Препараты выбора			
Доксициклин	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	10–21
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	14–21**
Цефуроксим аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	14–21**
Альтернативные средства			
Кларитромицин***	1 г (2)	15 мг/кг (2)	14–21
Эритромицин***	2 г (4)	50 мг/кг (4)	14–21
Азитромицин***	0,5 г (1)	10 мг/кг (1)	7–10
Ранняя стадия - поражение ЦНС (менингит) или радикулопатии			
Препарат выбора			
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	10–28
Альтернативные средства			
Цефотаксим****	6 г (3)	150–200 мг/кг (3)	14–28
Пенициллин G	18–24 млн Ед (6)	200–400 тыс. Ед (6)	14–28
При непереносимости β-лактамов			
Доксициклин*	200–400 мг (2)	4–8 мг/кг (2)	10–28
Поздняя стадия - Лайм-артрит			
Доксициклин*	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	28
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	28
Цефуроксим аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	28
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	14–28
Поздняя стадия - нейроборрелиоз			
Препарат выбора			
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	14–28
Альтернативные средства			
Цефотаксим****	6 г (3)	150–200 мг/кг (3)	14–28
Пенициллин G	18–24 млн Ед (6)	200–400 тыс. Ед (6)	14–28
* Не назначают детям до 8 лет, при беременности и кормлении грудью.			
** Эффективность 10-дневных курсов не доказана.			
*** Не назначают при беременности и кормлении грудью.			
**** Вводят в/в или в/м			

Клиническая манифестация нейроинфекции при болезни Лайма на фоне иммуносупрессивной терапии

К.м.н. О.А. Антелава¹, М.А. Ушакова², профессор Л.П. Ананьева²,
Н.Х. Цинцадзе³, М.А. Готуа⁴, академик РАН, профессор Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

² ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

³ Государственный университет им. Ш. Руставели, Батуми, Грузия

⁴ Центр аллергии и иммунологии, Тбилиси, Грузия

Лайм-боррелиоз (ЛБ), или болезнь Лайма (*Lyme disease*), Лаймовский боррелиоз, или иксодовый клещевой боррелиоз – это инфекционное природно-очаговое трансмиссивное мультисистемное инфекционное полиорганное воспалительное заболевание, вызываемое спирохетами рода *Borrelia*, переносчиками которых являются иксодовые клещи. ЛБ характеризуется стадийностью, склонностью к хронизации и рецидивирующему течению [1].

Возбудитель заболевания – *Borrelia burgdorferi* (боррелия Бургдорфери) проявляет тропность к тканям кожи, нервной системы и соединительнотканым структурам с развитием картины поражения мышц, суставов, подкожно-жировой клетчатки и др. Из-за разнообразия клиники ряд авторов называют ЛБ «новым великим имитатором» [2, 3].

Частота выявления случаев ЛБ в РФ составляет от 6–8 тыс. пациентов ежегодно, из них в г. Москве и Московской области заражаются до 1 тыс. человек (по данным ФГБУ «НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора за 2012 г.). ЛБ занимает одно из ведущих мест по уровню заболеваемости среди природно-очаговых зоонозов и относится к одной из наиболее актуальных проблем в современной инфекционной патологии. Наиболее часто болеют дети до 15 лет и взрослые в возрасте 25–44 лет [4]. В настоящее время ЛБ внесен в МКБ-10 под шифром А69.2 – болезнь Лайма.

Особое место в клинической картине болезни занимает поражение нервной системы, или нейроборрелиоз, частота выявления которого зависит от географической зоны, наблюдается в России у 10–60% больных [5]. Колебание в частоте его развития связано с особенностью генотипов боррелии и недостаточной изученностью проблемы в ряде регионов. Наиболее высокая частота поражения нервной системы наблюдается на Северо-Западе и в Центре России – 43–64%.

Широкий спектр клинических симптомов и синдромов при нейроборрелиозе объясняется способностью *Borrelia burgdorferi* поражать все отделы нервной системы на любой стадии болезни [6, 7]. При нейроборрелиозе описаны:

- сенестопатии, нейропатии и радикулопатии;
- поражения черепно-мозговых нервов (ЧМН): моно(поли)неврит (лицевого, языкоглоточного, блуждающего нервов, зрительного, слухового нервов);
- синдром Банавартца (менингоградикулоневрит);
- периферические невриты, плексит. У 1/3 больных выявляется периферический судорожный синдром (тремор кистей рук и судороги в мышцах голени);

- миелит;
- миелорадикулоневрит;
- лимфоцитарный менингит;
- очаговый или диффузный энцефалит;
- пароксизмальные расстройства сознания;
- эпилептические припадки, церебральный васкулит;
- прогрессирующий энцефаломиелит.

Хронический боррелиоз, или III стадия ЛБ, развивается у 10% больных через 6 мес. – 2 года после острого периода [8]. Наиболее изученными в этом периоде являются хронические неврологические синдромы, напоминающие по срокам развития третичный период нейросифилиса, названные **хроническим нейроборрелиозом**. При этом развиваются хронический энцефаломиелит, спастический парапарез, некоторые расстройства памяти, деменция, хроническая аксональная полирадикулопатия. Эта стадия характеризуется чередованием ремиссий и рецидивов, однако в некоторых случаях болезнь имеет непрерывно рецидивирующий характер.

Частота развития хронических форм нейроборрелиоза, по данным разных авторов, составляет от 4 до 20% всех больных ЛБ. Однако имеются данные о том, что реальный показатель может быть значительно выше и после перенесенной безэритематозной формы заболевания достигать 85% [9–11]. Считается, что диагностика этих форм заболевания затруднена в связи с отсутствием общепринятых критериев диагностики и недоступных для широкой практики методов идентификации инфекции [12].

Для хронической нейроинфекции наиболее характерно постепенное поражение нервной системы с развитием патологического процесса, имитирующим другие нозологические формы, в частности рассеянный склероз, рассеянный энцефаломиелит. Большинство больных с хронической нейроинфекцией не указывают на предшествующую мигрирующую эритему или укус клеща. Полагают, что укусы самцов и незрелых особей клещей часто проходят незаметно для людей [13]. Кроме того, могут встречаться безэритематозные формы ЛБ в 2–20% случаев [14–15]. Известно, что в 6–8% случаев возможно субклиническое течение боррелиозной инфекции, при этом отсутствуют клинические проявления болезни. Отсутствие симптомов болезни не исключает развития в последующем II и III стадий заболевания. Все это является фактором риска развития хронической нейроинфекции, т. к. обуславливает отсроченную диагностику [16–18]. Латентный период инфекции при позднем нейроборрелиозе может составлять от 1,5 до 17 лет. Столь длительное латентное течение заболевания свя-

зывают с возможным переходом боррелии в неактивные L-формы с последующей их активацией [19–21].

В начале XX в. шведский врач-дерматолог А. Афзелиус установил взаимосвязь между появлением на коже кольцевидной мигрирующей эритемы («эритема Афзелиуса») и присасыванием клеща. Позднее у таких больных были описаны другие клинические симптомы: боли и парестезии в месте присасывания клещей с последующими неврологическими нарушениями в виде менингита, пареза лицевой мускулатуры и радикулита. В отечественной литературе середины XX в. описаны случаи развития острых лихорадочных состояний и появления кожных эритем у больных, подвергшихся укусам иксодовых клещей в регионах, эндемичных по клещевому энцефалиту [22].

Впервые хронический боррелиозный энцефаломиелит был описан R. Askermann et al. в 1985 г. [23]. Позже была изучена группа из 44 больных, у которых встречались преимущественно церебральные проявления, напоминающие мультифокальный энцефалит, или спинальные симптомы. В настоящее время частота выявления энцефаломиелита при ЛБ невысока и составляет в среднем 4–5% от всех случаев нейроборрелиоза. Хроническое течение ЛБ в России изучено мало, что связано с отсутствием общепринятых критериев диагностики и недоступных для широкой практики методов идентификации инфекции [24].

В литературе выделяют разные варианты течения нейроинфекции при хроническом ЛБ, включая прогрессирующий энцефаломиелит, хроническую радикулополиневропатию, хронический лимфоцитарный менингит, церебральный васкулит, энцефалопатию и др. Прогрессирующий энцефаломиелит при ЛБ нередко имитирует рассеянный склероз [25, 26]. Согласно наблюдению ряда исследователей, при хроническом ЛБ процесс носит генерализованный характер поражения нервной системы, несмотря на то, что клинически определяется изолированное поражение какого-либо нерва [27, 28]. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечаются поражения очагового характера преимущественно белого вещества головного мозга [29], которые могут определяться после длительного латентного периода.

Ведущие симптомы прогрессирующего боррелиозного энцефаломиелита – это спастические пара- и тетрапарезы, атаксия, дисфункция тазовых органов, когнитивные расстройства в виде снижения памяти и концентрации внимания. Больше чем у 50% больных ЛБ с поражением ЦНС наблюдаются сопутствующее поражение корешков и периферических нервов, множественные парезы черепных нервов, преимущественно вестибулокохлеарного.

Диагностические критерии хронической нейроинфекции включают:

1. Наличие признаков поражения ЦНС при боррелиозе после перенесенных I и II стадий заболевания.
2. Развитие неврологической симптоматики позднее 6 мес. от появления мигрирующей эритемы и/или факта присасывания клеща или сохранение симптоматики на протяжении более 6 мес.
3. Обнаружение умеренных или высокоположительных титров антител к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови больного при двукратном обследовании.
4. Исключение другой этиологии патологического процесса, протекающего в нервной системе, который мог явиться причиной развития имеющейся у больного клинической симптоматики.

Поражение нервной системы на поздних стадиях ЛБ у 40% больных бывает изолированным и почти в 60% сочетается с экстраневрональными проявлениями ЛБ [6,

30]. Наиболее часто отмечаются поражения опорно-двигательного аппарата в виде артралгии, миалгии и других проявлений. В связи с развитием ревматических синдромов до 30% больных с ЛБ ежегодно обращаются к ревматологам.

Особая сложность диагностики наблюдается при отсроченном развитии поражения нервной системы, когда трудно определить связь развития поражения нервной системы с фактом присасывания клеща, особенно в случае безэритематозных форм. Также позитивность по антителам к *Borrelia burgdorferi* в ликворе выявляется только у 18% больных ЛБ [31–35].

В патогенезе хронического нейроборрелиоза играют роль проникновение инфекции и лимфоцитов в ткани нервной системы, чему способствуют активация или повреждение эндотелиальных клеток, нарастание уровня растворимой формы одной из основных клеточных молекул адгезии – ICAM-1, металлопротеиназы-9 [32]. В ряде исследований имеются доказательства развития аутоиммунных процессов в виде обнаружения антител, направленных против протеинов *Borrelia burgdorferi* и белков нервной ткани, вызывающих воспаление и демиелинизацию [33]. Высказывается предположение о возможном участии боррелии в инициации аутоиммунного процесса в результате активации миелин-специфичных Т-клеток и обнаружения аутореактивных антител к миелину и компонентам миелина при ЛБ [34]. По мере прогрессирования заболевания расширяется спектр антител ко многим белкам боррелии, что может приводить к перекрестному реагированию иммунной системы с антигенами боррелии и макроорганизма. Ведущая роль в этом отводится длительной персистенции возбудителя в тканях и его внутриклеточному расположению [35].

Комплексная оценка эпидемиологических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, отражающих поражения нервной системы при хроническом ЛБ, демонстрирует отличие клинической картины хронической нейроинфекции в России от таковой в Европе в виде более частого поражения периферической нервной системы (радикулополиневропатии) и энцефалопатии, а также отсутствия сочетания полиневропатии с хроническим атрофическим акродерматитом.

Факторами риска развития хронического нейроборрелиоза названы: множественные присасывания клещей, отсутствие у больных мигрирующей эритемы на месте присасывания клеща в острый период ЛБ, раннее развитие признаков диссеминации, отсроченный и неполный курс лечения в острый период заболевания.

Спектр редких проявлений хронического нейроборрелиоза включает изолированное поражение черепных нервов, множественные мононевропатии, церебральный васкулит, синдромы паркинсонизма и бокового амиотрофического склероза, описан миастеноподобный синдром как проявление хронического ЛБ [36].

Представляют клинический интерес особенности течения хронической микст-инфекции ЛБ с клещевым энцефалитом и эрлихиозом, анаплазмозом. Так, в единичных случаях возможно хроническое течение клещевой микст-инфекции с характерными клинико-лабораторными проявлениями данных заболеваний. Показано, что в единичных случаях возможно хроническое течение клещевого энцефалита и ЛБ с типичными клиническими проявлениями последних. В случае возможной хронической микст-инфекции ЛБ и эрлихиоза по сравнению с изолированным течением ЛБ преобладает системность проявлений в сочетании с общеинфекционным синдромом и изменением лабораторных показателей крови (лейкопения, повышение уровня трансаминаз).

Диагностика и течение ЛБ в целом и нейроборрелиоза в частности при ревматических заболеваниях осложняется некоторым атипизмом клинической картины и скоростью прогрессирования ее проявлений, связанных со скомпрометированностью иммунной системы этой группы пациентов на фоне терапии высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиками.

Клинический случай

Пациент Г., 1972 г. р. Анамнез болезни: считает себя больным с июля 2013 г., когда без объективной причины возникли повышение температуры до 37,4°C, параорбитальный отек, первые признаки мышечной слабости, утомляемость, боли в области правого тазобедренного сустава. При обследовании (июль 2013 г.) в общем анализе крови: гемоглобин – 148 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 8 мм/ч, лейкопения – $2,82 \times 10^9$ (норма 4,0–9,0), тромбоцитопения, аспартат-аминотрансфераза (АСТ) – 49 Ед/л (норма до 35 Ед/л), аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – 26,2 Ед/л, показатели креатинфосфокиназы (КФК) не исследовали. Белковые фракции: альбумины – 57,3%, (норма 55,7–66,1%), α_1 – 6,3% (норма 2,9–11,8%), α_2 – 9,1% (норма 7,1–11,8%), β_1 – 5,5% (норма 4,7–7,2%), β_2 – 5,9% (норма 3,2–6,5%), γ – 15,9% (норма 11,1–18,8%). Общий анализ мочи – без особенностей.

С августа 2013 г. – нарастание параорбитального отека, эритема на лице, груди (в зоне декольте), шее, лихорадка, общая слабость, утомляемость, появление признаков мышечной слабости преимущественно нижних конечностей. При обследовании в сентябре 2013 г. впервые выявлено повышение КФК до 841 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – до 657 Ед/л, креати-

нина – до 118 мкмоль/л (61–115), сохранялись тромбоцитопения (150×10^9) и лейкопения ($2,8 \times 10^9$).

С учетом наличия в клинической картине параорбитального отека, эритемы на лице и в зоне декольте, проксимальной мышечной слабости, миопатических изменений по данным игольчатой электромиографии, повышения уровня КФК у больного диагностирован дерматомиозит (ДМ), начата терапия ГК в дозе 40 мг/сут, на фоне которой отмечены нормализация температуры тела и уменьшение отека вокруг глаз, снижение уровня КФК, АСТ, АЛТ, нормализации уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Однако через 2 нед., на фоне быстрого снижения ГК, при достижении дозы преднизолона 30 мг/сут вновь отмечались возобновление лихорадки, усиление выраженности параорбитального отека, появление и нарастание признаков язвенно-некротического васкулита параорбитальной области (рис. 1 а, б). В связи с обострением заболевания и нарастанием признаков язвенно-некротического васкулита параорбитальной области было назначено повышение дозы ГК до 60 мг/сут, к терапии добавлен циклофосфамид 1000 мг в сочетании с метилпреднизолоном 500 мг в/в капельно 1 р./мес.

За период наблюдения пациенту проведен онкопоиск, включающий КТ грудной клетки, консультации специалистов, в т. ч. уролога – патологии не выявлено. Тогда же (до начала терапии циклофосфамидом в октябре 2013 г.) больному впервые выполнена МРТ головного мозга, каких-либо изменений не выявлено.

На фоне вышеуказанной терапии наблюдались: нормализация температуры тела, заживление язвенно-некротических изменений (рис. 2), нарастание мышечной силы, снижение КФК – 145 Ед/л, ЛДГ – 256 Ед/л, АСТ – 26 Ед/л, АЛТ – 35 Ед/л. Показатели гемоглобина и СОЭ, как и в начале заболевания, сохранялись в пределах нормы.

Однако на фоне положительной динамики картины основного заболевания (с декабря 2013 г.) возникло быстрое нарастание признаков очагового поражения ЦНС (амимия, двусторонний парез лицевого нерва (чувствительность сохранена), неполное смыкание век за счет пареза нижних век (рис. 3 а, б), односторонняя потеря слуха, головокружение, ощущение «сдавливания» в затылочной области в вертикальном положении). Появились слабость нижних конечностей и неуверенность при ходьбе, что в данном случае было не признаком основного заболевания (ДМ), а проявлением полинейропатии, подтвержденной результатами стимуляционной электронной-ромиографии (декабрь 2013 г.).

В январе 2014 г. проведена повторная МРТ головного мозга, при которой выявлено появление множественных инфильт-



Рис. 1а. Параорбитальный отек. Язвенно-некротический васкулит. Октябрь 2013 г.



Рис. 1б. Параорбитальный отек. Язвенно-некротический васкулит. Эритема на груди. Октябрь 2013 г.



Рис. 2. Заживление некрозов на фоне терапии. Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Декабрь 2013 г.

ративных очагов в кортикальном слое лобных областей, левой теменной области, супраорбитальной области, признаков отека мозга, нарушение гемодинамики (рис. 4 а–г).

Обсуждение возможности активизации латентно протекающей ранее инфекции привело к дополнительным исследованиям: реакция непрямой гемагглютинации на псевдотуберкулез – отрицательно, *Yersinia enterocolitica* IgG, IgM – отрицательно; HSV (*Herpes simplex virus*) IgM – отрицательно, VZV (*Varicella-Zoster virus*) IgM – отрицательно, CMV (*Cytomegalovirus*) IgG – 80,4 Ед/мл, IgM <5,0 Ед/мл (норма). RW (реакция Вассермана), ВИЧ – отрицательны.

Обращали на себя внимание высокие титры к *Borrelia burgdorferi*: IgM – 45,0 Ед/мл (норма 12–17), IgG – 78,7 Ед/мл (до 15), однако исследование спинномозговой жидкости показало отрицательный результат.

В динамике дополнительно сыворотка крови пациента была исследована с помощью методики иммуночипа для подтверждения данных иммуноферментного анализа на боррелиоз. Методика «Иммуночипборрелиоз» разработана и проводится на базе ФГБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Иммуночип является модификацией методики иммуноблоттинга с использованием отечественных изолятов боррелий для определения антительного ответа классов М и G к 14 специфическим антигенным детерминантам возбудителя. Иммуночип зарекомендовал себя как высокоспецифичная и чувствительная методика для диагностики ЛБ. При обследовании у пациента были выявлены положительные показатели в иммуночипе. Выявлены 2 антитела класса IgM (p41 B/afz p 17 B/afz/) и антительный ответ класса IgG к 5 антигенным детерминантам (*VlsE Borrelia afzelius* и к *VlsE Borrelia garinii*, p58 B/afz., к *Osp C Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii*, к p17 afz.), при этом в высоких титрах.

В таблице 1 приведен результат исследования сыворотки крови пациента Г. на наличие антител к возбудителям иксодового клещевого боррелиоза, проведенного в ФГБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» (г. Москва).

Зараженность эрлихиозом и анаплазмозом исключена в лабораторном обследовании.

Таким образом, с учетом неоднократно подтвержденной в динамике позитивности по антителам к *Borrelia burgdorferi* при проведении как иммуноферментного анализа, так и методики иммуночипа, МРТ- и клинической картины очагового демиелинизирующего поражения ЦНС, факта пребывания пациента в течение более чем 2-х лет в эндемичном районе (в центре европейской части России) и после исключения других причин патологического процесса, протекающего в нервной системе, который мог бы явиться причиной развития имеющейся клинической симптоматики, **у больного был диагностирован** ЛБ III стадии с поражением нервной системы по типу нейроборрелиоза, наиболее вероятно в виде энцефаломиелита.

Полученные результаты обследования потребовали коррекции лечения: циклофосфамид был отменен, начато снижение дозы ГК и подключение антибактериальной терапии: цефтриаксон 4,0 г/сут в/в капельно № 30, а также ипидакрин 20 x 2 р./сут – 1 мес., тиоктовая кислота 600 мг/сут – 1 мес., витамин Е 400 мг/сут.

В настоящее время на фоне вышеуказанной антибактериальной терапии, приема преднизолона 40 мг/сут (снижение дозы продолжает) и отмены циклофосфамида отмечена стабилизация клинической картины, некоторое уменьшение выраженности амимии и признаков полинейропатии нижних конечностей.

Диагностическая и терапевтическая особенность ведения пациента обусловлена сложностью проведения



Рис. 3а. Амимия, неполное смыкание век, начинающаяся амиотрофия, опущение верхней губы. Январь 2014 г.

Рис. 3б. Амимия, неподвижность верхней губы при попытке улыбнуться. Январь 2014 г.

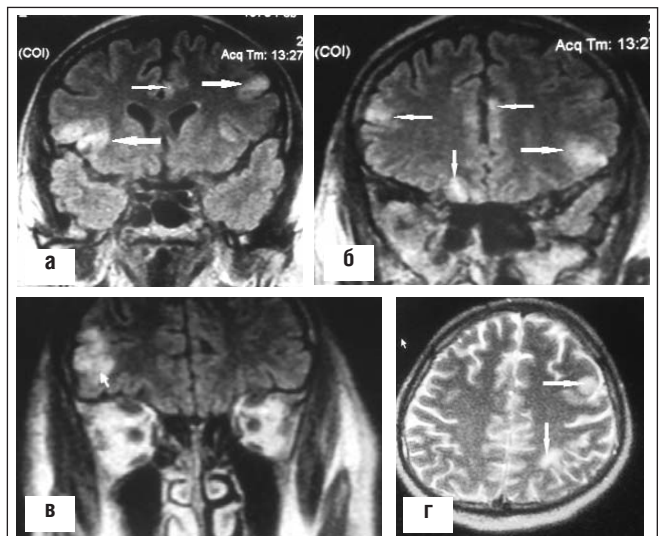


Рис. 4 (а, б, в, г). МРТ головного мозга. Очаги патологического сигнала (указаны стрелками). Январь 2014 г.

Таблица 1. Результат исследования сыворотки крови пациента Г. на наличие антител к возбудителям иксодового клещевого боррелиоза от 26.02.2014

IgM антитела – положительный													
p100 B.gar	p100 B.afz	VlsE afz	VlsE gar	B.afz. P58	p41 B.gar	p41 B.afz	p39 B.afz	BBK32 B.gar	BBK32 B.afz	OspC B.gar	OspC B.afz	p17 B.gar	p17 B.afz
0,5	0,3	0,8	0,6	0,3	0,7	3,5	0,5	0,8	0,4	0,8	0,6	0,2	2,6
IgG антитела – положительный													
p100 B.gar	p100 B.afz	VlsE afz	VlsE gar	B.afz. P58	p41 B.gar	p41 B.afz	p39 B.afz	BBK32 B.gar	BBK32 B.afz	OspC B.gar	OspC B.afz	p17 B.gar	p17 B.afz
0,2	0,1	5,5	7,4	3,7	0,3	0,5	0,6	0,1	0,5	1,5	1,1	0,2	65,6

дифференциальной диагностики. Так, с одной стороны, присутствие в клинической картине выраженного язвенно-некротического васкулита, энантемы, лихорадки, неоднократно выявляемые до лечения ГК лейкопении, тромбоцитопении, требовали исключения прежде всего системной красной волчанки, а также системного васкулита, однако отрицательные результаты анти-ДНК, антинуклеарного фактора, Sm, р-ANCA в иммунологическом анализе крови не позволили с уверенностью говорить об обсуждаемых диагнозах. С другой стороны, с учетом множественного прогрессирующего поражения головного мозга в круг дифференциального диагноза были включены рассеянный склероз и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Последняя является прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием ЦНС, вызываемым реактивацией латентно существующего JC-вируса семейства *Papovaviridae*, рода *Polyomavirus* и проявляющимся на фоне иммуносупрессии: СПИД, лимфомиелопрлиферативные заболевания, злокачественные опухоли, трансплантация органов и аутоиммунные воспалительные заболевания [37]. При анализе клинико-лабораторной картины, данных анамнеза вопрос диагноза был решен в пользу ЛБ, о чем свидетельствовали картина МРТ-изменений (консультация по поводу результатов МРТ головного мозга в Центре неврологии, г. Москва), наличие высоких титров классов IgG и IgM к *Borrelia burgdorferi*, а также клинически-положительная динамика неврологического статуса на фоне антибактериальной терапии.

Остается актуальным вопрос причинно-следственного диагноза. Можно ли рассматривать дебют ДМ как самостоятельный, с последующей манифестацией нейроинфекции на фоне иммуносупрессивной терапии? Или латентно протекающий ЛБ послужил триггером для ревматического заболевания?

Так, на сегодняшний день наиболее вероятным остается диагноз ДМ (параорбитальный отек, эритема в зоне декольте, на шее, язвенно-некротический васкулит, проксимальная мышечная слабость, первично-мышечные электромиографические изменения, повышение КФК).

Клещевой иксодовый боррелиоз (болезнь Лайма) III стадия: нейроборрелиоз, изменения ЦНС (по данным МРТ – очаговые изменения в кортикальном слое лобных областей, левой теменной области, супраорбитальной области), поражение ЧМН, периферическая полинейропатия; миопатический синдром, высокая серопозитивность по антителам к боррелиям классов IgG и IgM.

Описанный случай интересен не только как клиническое наблюдение – манифестация латентно протекающего ранее ЛБ в виде быстро прогрессирующей нейроинфекции на фоне иммуносупрессивной терапии. Представляют интерес также широта дифференциально-диагностического поиска, осложненного некоторым атипизмом дебюта и течения ДМ, и начало наблюдения авторами за больным уже на фоне лечения ГК.

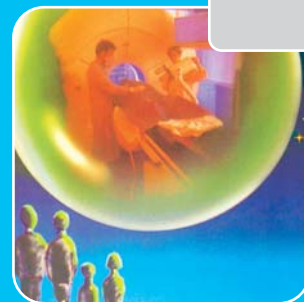
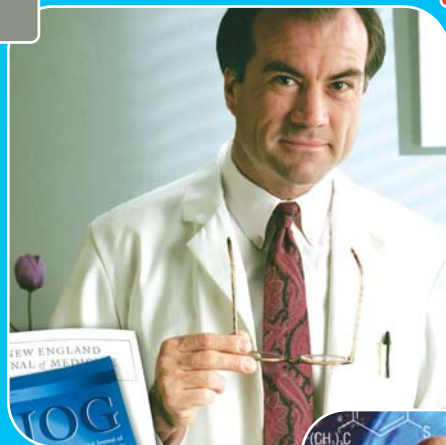
Литература

1. Анянueva Л.П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. Этиология, клиника, диагностика // Инфекции и антимикробная терапия. 2002. № 2. С. 42–45.
2. Анянueva Л.П. Особенности поздних и хронических проявлений иксодовых клещевых боррелиозов в России: Мат-лы науч.-практ. конф. «Клещевые боррелиозы». Ижевск, 2002. С. 41–44.
3. Woessner R., Treib J. Differential diagnosis of Lyme borreliosis Treib // J. MMW Fortschr Med. 2003 Apr 10. Vol. 145, 15, 40 - 2, 45.
4. Наумов Р.Л., Васильева И.С. Пораженность населения боррелиями и заболеваемость болезнью Лайма // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2005. № 2. С. 40–42.
5. Баранова Н.С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2013.

6. Коренберг Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России: Мат-лы науч.-практ. конф. «Клещевые боррелиозы». Ижевск, 2002. С. 165–174.
7. Деконенко Е.П., Уманский К.Г., Вирич И.Е. Основные синдромы неврологических нарушений при Лайм-боррелиозе // Тер. архив. 1995. № 1. С. 52–56.
8. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб., 2000. С. 160.
9. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Быстрых Н.Ю. Клинические проявления позднего периода Лайм-боррелиоза // Дальневосточный журн. инфекционной патологии. 2005. № 6. С. 44–45.
10. Kuiper H. Clinical spectrum and incidence of neuroborreliosis in the Netherlands. ed. Tijdschr Geneesk. 2004 Apr. 3. Vol. 148 (14). P. 670–673.
11. Marques A. Chronic Lyme disease: a review // Infect.Dis.Clin.North.Am. 2008 Jun. Vol. 22 (2). P. 34–60.
12. Бондаренко А.Л. и др. Особенности течения хронического Лайм-боррелиоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 2. С. 25–28.
13. Шперлинг М.М., Толоконская Н.П., Фоменко Н.В. и др. Клинические аспекты диагностики клещевого боррелиоза // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Приложение 1 (Актуальные вопросы неврологии). Новосибирск, 20–21 мая 2008. С. 106–110.
14. Лобзин Ю. В., Усков А. Н. Нейроборрелиоз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение нейроинфекции: Мат-лы науч.-практ. конф. М., 2007. С. 80–83.
15. Природная очаговость болезней: Исследования НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН / под ред. проф. Э.Н. Коренберга. М.: Русаки, 2003. С. 99–121.
16. Вельгин С.О., Протас И.И., Понамарев В.В. и др. Клинический полиморфизм нейроборрелиоза в поздней стадии заболевания // Неврология и психиатрия. 2006. № 3. С. 48–51.
17. Logigian E.L., Kaplan R.F., Steere A.C. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease // N Engl J Med. 1990. Vol. 323 (21) P. 1438–1444.
18. Деконенко Е.П. и др. Характер поражения нервной системы при клещевом боррелиозе. Клещевые боррелиозы: Мат-лы науч.-практ. конф. Ижевск, 2002. С. 118–121.
19. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Аббасова С.В. и др. Клинико-иммунологические особенности иксодовых клещевых боррелиозов при диссеминированном и хроническом течении: Мат-лы науч.-практ. конф. «Клещевые боррелиозы». Ижевск, 2002. С. 78.
20. Иерусалимский А.П. Клещевые инфекции с позиции клинициста-невролога // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 2. С. 71–74.
21. Giunti D., Borsellino G., Benelli R., Marchese M. et al. Phenotypic and functional analysis of T-cells homing into the CSE of subjects with inflammatory diseases of the CNS // J. Leukoc Biol. 2003 May. Vol. 73 (5). P. 584–590.
22. Манзюнок И.Н., Манзюнок О.Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма). Кольцово, 2005. С. 84.
23. Ackermann R., Gollmer E., Rehse-K pper B. Progressive Borrelia cephalomyelitis. Chronic manifestation of erythema chronicum migrans disease of the nervous system // Dtsch Med Wochenschr. 1985 Jun 8. Vol. 110 (26). P. 1039–1042.
24. Бондаренко А.Л., Быстрых Н.Ю., Любезнова О.Н. и др. Неврологические проявления хронического Лайм-боррелиоза // Инфекционные болезни. 2006. № 4 (3). С. 60–63.
25. Heller J., Holzer G., Schimrnig K. Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis // J Neurol. 1990. Vol. 237. (8). P. 465–470.
26. Halperin J.J., Luft B.J., Volkman D.J., Dattwyler R.J. Lyme borreliosis. Intrathecal release of sI-CAM-1 into CSF in neuroborreliosis--increased brain-derived fraction // J Neuroimmunol. 2000 Feb 1. Vol. 103 (1). P. 93–96.
27. Муравина Т.И. Клинический, нейрофизиологический и иммуногенетический анализ нейроборрелиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
28. Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Степанов И.О. и др. Клинико-иммунологическая характеристика больных рассеянным склерозом и наличием антител к B. burgdorferi // Нейроиммунология. 2007. № 5. С. 3–4, 13–18.
29. Тотолян А.Н. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике поражения головного мозга при демиелинизирующих и системных аутоиммунных заболеваниях // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 5. С. 42–46.
30. Лесняк О. М. Лайм-боррелиоз. Екатеринбург: УОРАИ, 1999. С. 345.
31. Halperin J. J. Luft B.J., Anand A.K., Roque C.T., Alvarez O., Volkman D.J., Dattwyler R.J. Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations // Neurology. 1989 Jun. Vol. 39 (6). P. 753–759.
32. Yushchenko M., Weber F., Mader M. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human cerebrospinal fluid (CSF): elevated levels are primarily related to CSF cell count // J Neuroimmunol. 2000. Vol. 110.(1–2). P. 244–251.
33. Stricker R.B. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease // Clin Infect Dis. 2007. Vol. 45. P. 149–157.
34. Martin R. et al. Molecular mimicry and antigen-specific T-cell responses in multiple sclerosis and chronic CNS Lyme disease // J. Autoimmun. 2001. Vol. 16. P. 187–192.
35. Rupprecht T.A. Koedel U., Fingerle V., Pfister H.-W. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation Mol Med. 2008 Mar-Apr. Vol. 14 (3–4). P. 205–212.
36. Баранова Н.С., Лесняк О.М., Образцова П.Г. и др. Особенности поражения периферической нервной системы при Лайм-боррелиозе в эндемичном районе России // Тер. архив. 1997. № 5. С. 20–25.
37. Engsig F.N., Hansen A.B., Omland L.H. et al. Incidence, Clinical Presentation and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIVinfected patients during the highly active antiretroviral therapy era: A Nationwide Cohort Study // J Infect Dis. 2008.

АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ПО ВСЕМ НАПРАВЛЕНИЯМ МЕДИЦИНЫ

- ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО
- ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ
ДЛЯ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА
- РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ
- КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
- КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
И АЛГОРИТМЫ



Реклама



МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.

www.rmj.ru

Найдены новые генетические связи развития артрита

В процессе наиболее масштабного исследования по установлению генетических причин ревматоидного артрита с участием специалистов из ведущих научных центров 12 стран было найдено 42 новых участка генома, которые связаны с риском развития данного заболевания.

Специалисты провели анализ данных, которые были получены в результате полной расшифровки гено-

ма более 100 тыс. участников исследования. Примерно 30 тыс. из них был поставлен диагноз «ревматоидный артрит», а остальные вошли в контрольную группу. В результате было обнаружено около 10 млн случаев однонуклеотидного полиморфизма.

Это дало возможность выявить 42 ранее неизвестных участка генома, в которых повышен риск возникновения ревматоидного артрита, и

выделить 98 генов, мутации в которых ассоциировались с развитием данной болезни. Специалистам удалось установить связь этих же генов с риском развития некоторых онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, эффективные методы лечения которых уже разработаны. Результаты позволяют предположить, что эти же методы могут быть применены и в случае ревматоидного артрита.

Старые суставы превратят в новые ткани

Ткани, которые удаляют во время операций по замене тазобедренного сустава, являются потенциальным источником стволовых клеток, их можно использовать в регенеративной медицине.

Сотрудники австралийского Университета Южного Уэльса из-

учили стволовые клетки надкостницы у пациентов с артрозом или ревматоидным артритом, которым была сделана операция по замене сустава. При сравнении этих клеток со стволовыми клетками костного мозга между ними обнаружено сходство. Оба вида клеток могут

превратиться в другие виды клеток.

Как видно из исследования, ткани надкостницы могут стать источником стволовых клеток для людей с болезнями суставов: из надкостницы можно вырастить костную ткань и подсадить ее пациенту.

Фибромиалгия снимается витамином D

Оказалось, что прием пищевых добавок с витамином D может не только снизить болевой синдром при фибромиалгии, но и стать экономичной альтернативой другим существующим методам.

Специалисты из Австрии провели исследование, в котором приняли участие 30 пациенток с фибромиалгией. Отмечается, что уровень кальцифедиола в их крови составлял менее 32 нг/мл. Все добровольцы были разделены на 2 группы: 1-я получала пер-

орально добавку с холекальциферолом (витамином D₃), а 2-я – плацебо. Целью ученых было довести за 20 нед. уровень содержания кальцифедиола в сыворотке крови участниц из 1-й группы до показателей 32–48 нг/мл. Ученые отслеживали показатели на 5-й и 13-й нед. приема, а также спустя 25 нед. после начала курса и через 24 нед. после его полного завершения.

В группе, которая принимала добавку, по сравнению с группой, принимавшей плацебо, с самого на-

чала курса наблюдались значительное улучшение работоспособности и уменьшение чувства усталости по утрам. Но вот прием витамина D не оказал заметного влияния на тревожность и депрессию. Однако главным итогом оптимизации уровня кальцифедиола в сыворотке крови стало значительное уменьшение болевого синдрома в группе, принимавшей витаминную добавку, причем этот эффект сохранялся и через 24 нед. после завершения курса.

Протезирование межпозвонковых дисков в пояснице

Нейрохирургами Сахалинской областной больницы впервые выполнена операция по протезированию межпозвонковых дисков в поясничном отделе. Хирургическое вмешательство проведено с использованием современных технологий замены межпозвонкового диска – применялся американский протез последнего поколения M6-L, сообщает пресс-служба областного Минздрава.

Операция проведена 34-летнему мужчине, который последние 10 лет получал терапевтическое лече-

ние. Как рассказал заведующий отделением нейрохирургии больницы А. Антонов, протезирование с помощью современного имплантата позволит восстановить анатомию и физиологию межпозвонкового диска.

Имплантированный функциональный элемент позвоночника по подвижности приближается к подвижности здорового органа.

«Такой протез поддерживает природную биомеханику позвоночника, обеспечивая надежное и долгосрочное решение проблемы, что ак-

туально для пациентов трудоспособного возраста», – отметил врач. Последние 4 года сахалинскими нейрохирургами выполнялись операции по протезированию позвонков шейного отдела с помощью протеза M6-L.

После того как А. Антонов прошел обучение в Германии и освоил особенности протезирования в поясничном отделе, в сахалинской клинике решили приступить к проведению подобных операций. Однако пока дороговизна расходного материала не позволяет выполнять их регулярно.

Информация взята из открытых источников



Клинические тесты и задачи

1. Ревматическая лихорадка вызывается:
 - а) стафилококком;
 - б) β -гемолитическим стрептококком группы С;
 - в) пневмококком;
 - г) β -гемолитическим стрептококком группы А;
 - д) возбудитель неизвестен.

2. Наиболее типичными признаками ревматической лихорадки являются:
 - а) малая хорея;
 - б) «летучий» артрит;
 - в) кольцевидная эритема;
 - г) узловатая эритема.

3. После перенесенной стрептококковой инфекции ревматическая лихорадка возникает через:
 - а) 1–2 года;
 - б) 2–3 нед.;
 - в) 4 дня;
 - г) 5 мес.;
 - д) 6 нед.

4. Для ревматического полиартрита характерны:
 - а) стойкая деформация суставов;
 - б) нестойкая деформация суставов;
 - в) поражение крупных и средних суставов;
 - г) летучесть болей;
 - д) исчезновение боли после приема НПВП.

5. При ревматоидном артрите чаще всего поражаются суставы:
 - а) позвоночника;
 - б) коленные;
 - в) проксимальные межфаланговые;
 - г) крестцово-подвздошное сочленение;
 - д) дистальные межфаланговые.

6. При каком осложнении ревматоидного артрита анализ мочи является информативным тестом?
 - а) синдром Хаммена–Рича;
 - б) перикардит;
 - в) амилоидоз;
 - г) дигитальный ангиит.

7. Лабораторными признаками активности ревматоидного артрита являются:
 - а) повышение уровня СРБ;
 - б) ускорение СОЭ;
 - в) повышение уровня ЛДГ;
 - г) лейкоцитоз;
 - д) титр АСЛ-О.

8. Паннус – это:
 - а) агрессивная грануляционная ткань;
 - б) утренняя скованность больше 1 ч;
 - в) повышение АЛТ;
 - г) узелок Гебердена;
 - д) высокий титр АСЛ-О.

9. Об активности ревматоидного артрита свидетельствуют:
 - а) ускорение СОЭ;
 - б) утренняя скованность больше 1 ч;
 - в) повышение АЛТ;
 - г) узелки Гебердена;
 - д) высокий титр АСЛ-О.

10. Скованность при ревматоидном артрите возникает после периода:
 - а) активности;
 - б) покоя.

11. При ревматоидном артрите обычно возникают:
 - а) радиальные девиации;
 - б) ульнарные девиации.

12. При ревматоидном артрите поражаются:
 - а) верхняя часть шейного отдела позвоночника;
 - б) нижняя часть шейного отдела позвоночника;
 - в) шейный отдел никогда не поражается.

13. Характерными лабораторными признаками болезни Рейтера являются:
 - а) ревматоидный фактор;
 - б) повышение СОЭ;
 - в) обнаружение хламидий в соскобе из уретры;
 - г) протеинурия;
 - д) анемия.

14. Для генерализованного остеоартроза не характерно поражение:
 - а) дистальных межфаланговых суставов;
 - б) проксимальных межфаланговых суставов;
 - в) лучезапястных суставов;
 - г) коленных суставов.

15. Для остеоартроза характерны:
 - а) механические боли;
 - б) хруст в суставе;
 - в) повышение кожной температуры над суставом;
 - г) припухлость сустава;
 - д) гиперпигментация кожи над пораженным суставом.

16. Факторами, приводящими к развитию остеоартроза, являются:
 - а) дисплазия суставов;
 - б) эндокринные нарушения;
 - в) функциональная перегрузка с микротравматизацией;
 - г) наследственное снижение резистентности хряща к обычным нагрузкам;
 - д) частое или хроническое воспаление сустава.

17. Укажите суставы, наиболее часто поражаемые при остеоартрозе:
 - а) дистальные межфаланговые;
 - б) проксимальные межфаланговые;
 - в) I запястно-пястные;
 - г) тазобедренные;
 - д) локтевые;
 - е) коленные;
 - ж) пястно-фаланговые;
 - з) позвоночника;
 - и) крестцово-подвздошные сочленения;
 - к) голеностопные.

18. Как правило, боли при остеоартрозе:
 - а) стихают в покое;
 - б) усиливаются после нагрузки;
 - в) уменьшаются на фоне нагрузки;
 - г) «стартовые».

19. При остеоартрозе вариантами болевого синдрома могут быть все, кроме:

- а) утренней скованности более 1 ч;
- б) «стартовых» болей;
- в) ночных болей, обусловленных внутрикостной гипертонией;
- г) болей при механической нагрузке;
- д) болей, связанных с блокадой сустава.

20. К клиническим проявлениям остеоартроза относятся:

- а) крепитация при движениях;
- б) утренняя скованность менее 30 мин;
- в) утренняя скованность не менее 1 ч;
- г) энтезопатии;
- д) деформации суставов;
- е) ограничение подвижности в суставах.

Ответы

1 – г. 2 – а, б, в. 3 – б. 4 – в, г, д. 5 – в. 6 – в. 7 – а, б. 8 – а. 9 – а, б. 10 – б. 11 – б. 12 – а. 13 – б, в. 14 – в. 15 – а, б. 16 – а, б, в, г, д. 17 – а, г, е, з. 18 – а, б, г. 19 – а, в. 20 – а, б, д, е.

Задача № 1

Больная Е., 31 год, почтальон.

Жалобы при поступлении: на выраженные боли и припухание суставов кистей, лучезапястных, локтевых, плечевых и коленных суставов, на боли при жевании, на утреннюю скованность в пораженных суставах, длящуюся до 14–15 ч дня, на субфебрилитет, потерю веса на 6 кг за последние 4 мес., выраженную общую слабость.

Из анамнеза: около 7 мес. назад впервые в жизни возникли ноющие боли в суставах кистей, лучезапястных, а затем коленных суставах, общая слабость. К врачам не обращалась, старалась больше отдыхать, нерегулярно принимала метамизол натрия без существенного эффекта. Состояние ухудшилось в последние 4 мес. (скованность, субфебрилитет, похудание), значительно усилились боли в суставах, в процесс вовлеклись локтевые, плечевые и височно-нижнечелюстные суставы. По совету соседки принимала ацетилсалициловую кислоту, индометацин с незначительным положительным эффектом, однако на фоне приема этих препаратов возникли боли в эпигастрии, изжога.

При осмотре: состояние средней тяжести. Температура тела – 37,4°C. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, в области левого локтевого сустава 2 подкожных плотных узелковых образования размером 0,5х0,5 см. Отмечаются припухлость и гиперемия пястно-фаланговых, лучезапястных и локтевых суставов, ограничение объема активных и пассивных движений в суставах кистей, локтевых, плечевых суставах из-за болей. Определяется западение межкостных промежутков на обеих кистях. Коленные суставы деформированы, увеличены в объеме, определяются гипертермия кожи при пальпации, баллотирование надколенников. В легких дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. ЧД – 17/мин. Тоны сердца несколько приглушены, шумов нет, ритм правильный. ЧСС – 78/мин. АД – 132 и 80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и пилорoduodenальной зоне. Печень и селезенка не увеличены.

В анализах крови: гемоглобин – 99,4 г/л, лейкоциты – 9,1 тыс., тромбоциты – 519 тыс., СОЭ – 46 мл/ч. Электрофорез белков: альбумины – 43,7%, глобулины:

$\alpha 1$ – 4,9%, $\alpha 2$ – 12,8%, β – 12,4%, γ – 26,2%. С-реактивный белок +++, фибриноген – 4,38 мг/дл, реакция Ваалера – Роуза – 1:1028. Железо – 152 мг/дл.

Рентгенография кистей: околосуставной остеопороз и единичные кисты в эпифизах II–III пястных костей справа, сужение рентгеновских суставных щелей обоих лучезапястных суставов, II–IV слева и II–III пястно-фаланговых суставов справа.

Эзофагогастродуоденоскопия: яркая гиперемия слизистой антрального отдела желудка, складки слизистой утолщены. Эрозий и язв не выявлено.

Дайте ответы на следующие вопросы:

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Назначьте лечение и обоснуйте его.

Задача № 2

Больная Д., 18 лет, студентка.

Жалобы при поступлении: на боли в коленных, локтевых и межфаланговых суставах кистей, чувство «скованности» в них, боли под лопатками при глубоком дыхании, чувство нехватки воздуха, общую слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Из анамнеза: заболела остро 3 мес. назад, когда появились резкие боли в правом плечевом и лучезапястном суставах, чувство «скованности» в них, слабость в руках и ногах, боли в пояснице, повышение температуры тела до 38°C. Вскоре появились эритематозные высыпания на спинке носа и щеках. Лечилась в местной больнице, где состояние расценивалось как ревматизм в активной фазе, ревмокардит, полиартрит, поражение почек. В анализах крови были выявлены анемия (гемоглобин – 90 г/л), увеличение СОЭ до 35 мм/ч. Проводилось лечение пенициллином, индометацином, антигистаминными средствами, на фоне чего температура тела снизилась до субфебрильных значений. Однако сохранялись артралгии, распространявшиеся на коленные суставы и межфаланговые суставы кистей, стало возникать чувство нехватки воздуха, затем появились боли под лопатками при глубоком дыхании.

При осмотре: температура тела 38,3°C. Кожные покровы бледные, капилляриты ладоней, лимфаденопатия, увеличение в объеме и гипертермия левого коленного сустава. На коже щек и спинки носа яркая эритема. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД – 17/мин. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, выслушивается ритм галопа, слабый систолический шум на верхушке. Пульс – 100 уд./мин, ритмичный. АД – 120 и 70 мм рт. ст. Печень выступает на 2,5 см из-под края правой реберной дуги, при пальпации мягко-эластичная, безболезненная. Пальпируется нижний полюс селезенки. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

В анализах крови: гемоглобин – 66 г/л, гематокрит – 33%, ЦП – 0,80, лейкоциты – 2,9 тыс., тромбоциты – 112 тыс., СОЭ – 59 мм/ч. Общий белок – 7,2 г/дл, альбумин – 2,9 г/дл, креатинин – 1,4 мг/дл. IgM – 140 мг%, IgG – 225 мг%, IgA – 1800 мг%, комплемент – 0. Титр АСЛ-О – ниже 250 ед. Латекс-тест – отрицательно, реакция Ваалера – Роуза – отрицательно, антинуклеарные антитела – 1:160, LE-клетки – найдены.

В анализах мочи: уд. вес – 1010, pH – 5, белок – 1,75‰, сахара нет, лейкоциты – 4–6 в поле зрения, эритроциты – 7–10 в поле зрения, цилиндры гиалиновые – 3–4 в поле зрения, цилиндры зернистые – 1–2 в поле зрения.

ЭКГ: синусовая тахикардия, отриц. зубцы Т в I, III, aVF, V₃-V₅ отведениях.

Рентгенография органов грудной клетки: умеренное усиление легочного рисунка, утолщение и уплотнение междолевой плевры.

УЗИ брюшной полости и почек: печень и селезенка несколько увеличены, нормальной эхогенности. Почки не изменены.

Дайте ответы на следующие вопросы:

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Назначьте лечение и обоснуйте его.

Задача № 3

Больная А., 32 года, домохозяйка, обратилась к терапевту с жалобами на боли в пястно-фаланговых суставах, «припухание» пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов 2–3 пальцев обеих кистей, затруднения при попытке сжать кисти в кулаки, длящиеся до середины дня, общую слабость, периодическую потерю чувствительности кончиков пальцев рук на холоде. Вышеуказанные симптомы появились около 4 нед. назад.

При осмотре: температура тела 36,7°C. Симметричное увеличение в объеме всех пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов 2–3 пальцев обеих кистей, боли при пассивных движениях в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах, положительный симптом сжатия стопы, побеление дистальных фаланг пальцев кистей на холоде, сменяющееся их посинением в тепле. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 уд./мин. ЧСС 76/мин. АД 115 и 75 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

В анализах крови: гемоглобин – 14,7 мг/дл, лейкоциты – 6,2 тыс., тромбоциты – 210 тыс., СОЭ – 29 мм/час. Креатинин – 1,0 мг/дл, глюкоза – 101 мг/дл, АСТ – 18 ед./л, АЛТ – 20 ед./л. С-реактивный белок – 1,5 мг/дл. АНФ – отрицательно. РФ в реакции Ваалера – Роуза – 1:160.

Дайте ответы на следующие вопросы:

1. Сформулируйте клинический диагноз.
2. Назначьте лечение и обоснуйте его.

Ответы:

Эталон решения задачи № 1

Клинический диагноз: ревматоидный артрит: серопозитивный полиартрит II рентгенологической стадии, III степени активности с системными проявлениями (ревматоидные узелки), функциональная недостаточность II ст. НПВП-ассоциированная гастропатия.

План лечения: учитывая высокую активность процесса и наличие системных проявлений, целесообразно назначить преднизолон 10 мг/сут внутрь и метотрексат 10 мг/нед. в/м. Учитывая наличие гастропатии, в качестве НПВП следует предпочесть селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам, нимесулид или целекоксиб в комбинации с ингибитором протонной помпы омепразолом в дозе 20–40 мг/сут.

Эталон решения задачи № 2

Клинический диагноз: системная красная волчанка острого течения с поражением кожи (эритема в зоне «бабочки», капилляриты), сердца (миокардит), серозных оболочек (плеврит), почек (нефрит), суставов (артралгии, артрит левого коленного сустава), гематологическими нарушениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), III степени активности.

План лечения: больной показана терапия преднизолоном перорально в дозе 60 мг/сут. Учитывая наличие люпус-нефрита, а также острое течение заболевания, к терапии целесообразно добавить цитостатические иммуносупрессанты – азатиоприн 100 мг/сут.

Эталон решения задачи № 3

Клинический диагноз: ревматоидный артрит: серопозитивный полиартрит (?) рентгенологической стадии, II степени активности, функциональная недостаточность I ст. Синдром Рейно.

План лечения: учитывая умеренную активность процесса, целесообразно назначить метотрексат 10 мг/нед. в/м под контролем уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Для лечения проявлений синдрома Рейно необходимо использовать ангиопротекторы с курсовым приемом, курсы гипербарической оксигенации.

Международные конгрессы по ревматологии 2014 г.

Название	Даты проведения	Место проведения
IX Европейский конгресс по системной красной волчанке	23.04–26.04	г. Афины, Греция
Всемирный конгресс по остеоартрозу (OARSI)	24.04–27.04	г. Париж, Франция
Базовые курсы по ультразвуку	24.04–26.04	г. Белек, Турция
Европейский конгресс по эндокринологии – 2014	03.05–07.05	г. Вроцлав, Польша
XXIII Евразийская конференция по проблеме инсульта	06.05–09.05	г. Ницца, Франция
OMERACT 2014	07.05–10.05	г. Будапешт, Венгрия
«Интерлейкин-6: биология, патофизиология, терапия»	15.05–17.05	г. Кёльн, Германия
Конгресс ревматологов региона Альп и Адриатики	16.05–17.05	г. Пертшах, Австрия
Европейский конгресс по кальцификации тканей	17.05–20.05	г. Прага, Чехия
Конгресс EUROSON 2014, XXVI конгресс Европейской федерации обществ по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB)	26.05–28.05	г. Тель-Авив, Израиль
XV EFFORT Congress	04.06–07.06	г. Лондон, Великобритания
Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (EULAR 2014)	11.06–14.06	г. Париж, Франция
XIV Международная конференция по остеоиммунологии: взаимоотношение между иммунитетом и костной системой	15.06–20.06	г. Кос, Греция
VI Международное рабочее совещание по достижениям в молекулярной фармакологии и терапии заболеваний костей	28.06–02.07	г. Оксфорд, Великобритания
II конгресс ревматологов средиземноморских стран	28.08–31.08	г. Стамбул, Турция
XVI Международная конференция по болезни Бехчета	18.09–20.09	г. Париж, Франция
VIII конференция по репродукции, беременности и ревматическим болезням	25.09–27.09	г. Тронхейм, Норвегия
Ежегодный научный конгресс Американской коллегии ревматологов	14.11–19.11	г. Бостон, США

РМЖ

№ 7, 2014

105066, г. Москва,

Спартаковская ул., д. 16, стр. 1

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редактор

Н.Н. Марченко

редактор-корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко

В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 15629

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет*

*Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции*

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

*Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается*

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

▲ – на правах рекламы



XIV

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕВМАТОЛОГИИ



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Санкт-Петербург, 18-19 сентября 2014 года.
Конгресс-центр гостиницы «Санкт-Петербург»

В конференции примут участие около 500 специалистов из стационарных и амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений различного профиля и научно-исследовательских медицинских учреждений, научных и клинических центров Санкт-Петербурга, Ленинградской области и Северо-Западного региона.

В рамках программы планируются пленарные и секционные заседания, сателлитные симпозиумы, круглые столы и клинические разборы.

Во время конференции будет проходить выставка достижений в области разработки лекарственных препаратов, диагностического оборудования, средств реабилитации, медицинской литературы.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Правительство Санкт-Петербурга
- Северо-западное отделение РАМН
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
- НИИ Ревматологии им. В.А. Носовой РАМН
- Ассоциация Ревматологов России
- Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

ТЕМАТИКА

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Северо-Западном регионе Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии системных аутоиммунных заболеваний
- Актуальные проблемы кардиологии и кардиохирургии в ревматологии, ортопедии
- Актуальные вопросы диагностического и лечебного оборудования средств реабилитации
- Актуальные вопросы ревматологии в педиатрии
- Профилактика и социальные аспекты ревматических заболеваний
- Актуальные проблемы ортопедии в ревматологии
- Актуальные вопросы ревматологии в педиатрии
- Профилактика и социальные аспекты ревматических заболеваний

Реклама



Организационный комитет конференции:

МОО «Человек и его здоровье»
(812) 380-31-52, (812) 380-31-53

www.congress-ph.ru

ph@peterlink.ru

ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного введения 1 мл №10

2 мл №10



ПОДВИЖНОЙ СУСТАВ



- Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани
- Улучшает подвижность пораженных суставов
- Значительно уменьшает болевой синдром при остеоартрозе, остеохондрозе
- Выпускается в двух фасовках, что позволяет индивидуально подобрать схему терапии для каждого пациента
- Раствор имеет высокую биодоступность

