

РЕВМАТОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Лечение остеоартрита коленного сустава — предварительные данные исследования ПАРАЦЕЛЬС; механизм-направленная терапия боли при остеоартрите

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Применение гиалуроновой кислоты при патологии вращательной манжеты плеча; вопросы терапии глюкокортикоидного остеопороза

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Оптиконевромиелит (синдром Девика) при системной красной волчанке; системный амилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой; лихорадка денге, осложненная вторичной тромбоцитопенией



4 602009 279522



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минускин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 12(II), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шута

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка
и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105064, г. Москва, а/я 399

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 248050

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет
Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции
Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов
Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изда-

ний ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 0,738

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.11.2018

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Оценка эффективности и переносимости комбинированного применения препарата неомыляемых соединений авокадо и сои и кетопрофена лизиновой соли у больных остеоартритом коленного сустава. Предварительные данные открытого многоцентрового наблюдательного исследования ПАРАЦЕЛЬС**
А.Е. Каратеев, А.М. Лиля, Е.Ю. Погожева, Л.И. Алексеева, В.Н. Амирджанова, Е.С. Филатова 74

- Механизм-направленная терапия боли при остеоартрите**
Е.С. Филатова, А.Е. Каратеев, Е.Г. Филатова 82

- Клинические аспекты применения гиалуроновой кислоты при патологии вращательной манжеты плеча**
П.А. Шестерня, Д.В. Юрин 87

ОБЗОРЫ

- Иммунологические исследования в ревматологической клинике. Путь длиной в семь десятилетий**
М.В. Головизнин, В.Т. Тимофеев, Н.С. Лахонина, Ю.Р. Булдакова 92

- Принципы ведения пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом**
И.Б. Башкова, И.В. Мадянов 99

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Оптиконевромиелит (синдром Девика) — редкий вариант поражения нервной системы при системной красной волчанке**
Е.С. Виноградова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев 103

- Системный амилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой: клиническое наблюдение**
А.И. Загребнева, Н.Г. Потешкина, Д.И. Кузнеценко, В.В. Бабак 107

- Клинический случай лихорадки денге, осложненной вторичной тромбоцитопенией**
И.В. Сергеева 110



Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер «РМЖ», посвященный актуальным вопросам ревматологии. Мы продолжаем сложившуюся традицию публикации статей по широкому спектру вопросов, актуальных для практикующих врачей, — это разнообразие клинических проявлений основных ревматических заболеваний, в т. ч. аутовоспалительных, современные диагностические возможности с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, новые подходы к лечению, включая применение инновационных лекарственных средств, эффективность современных реабилитационных программ и т. д. Особое внимание уделяется разбору интересных клинических случаев, возможностям дифференциальной диагностики, а также организации оказания медицинской помощи больным ревматологического профиля.

В будущих выпусках мы планируем публиковать лекции ведущих специалистов нашей страны о ключевых нозологических формах, обзоры по материалам прошедших конгрессов, съездов, научно-практических конференций, более широко представлять вопросы практического здравоохранения: способы купирования болевого синдрома в амбулаторной практике, нефармакологические методы лечения, в т. ч. физиотерапевтические, а также этапные реабилитационные программы. Важным нам представляется рассмотрение вопросов лечебной тактики при резистентных формах ревматических заболеваний, междисциплинарного взаимодействия ревматологов, дерматологов, гастроэнтерологов и кардиологов при лечении ревматоидного, подагрического, псориатического артритов, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки и др. В сфере нашего внимания самые разные проблемы — от предупреждения нежелательных явлений до планирования и ведения беременности у пациенток с ревматическими заболеваниями.

Мы приглашаем к активному сотрудничеству всех наших коллег из различных регионов Российской Федерации, стран ближнего зарубежья, поскольку абсолютно уверены в том, что клинические случаи, которые встречаются в повседневной практике, будут интересны молодым специалистам и врачам смежных специальностей — терапевтам, врачам общей практики, неврологам, ортопедам. Надеемся на плодотворное сотрудничество в различных сферах нашей общей деятельности — клинической, научной и образовательной.

Желаю вам творческих успехов и эффективной работы на ниве научного познания!

**Главный редактор «РМЖ «Ревматология»
 доктор медицинских наук,
 профессор Александр Михайлович Лиля**

Оценка эффективности и переносимости комбинированного применения препарата неомыляемых соединений авокадо и сои и кетопрофена лизиновой соли у больных остеоартритом коленного сустава. Предварительные данные открытого многоцентрового наблюдательного исследования ПАРАЦЕЛЬС¹

Д.м.н. А.Е. Каратеев, профессор А.М. Лила, к.м.н. Е.Ю. Погожева, д.м.н. Л.И. Алексеева, д.м.н. В.Н. Амирджанова, к.м.н. Е.С. Филатова

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС) — основа фармакотерапии остеоартрита (ОА). Однако эффект МДПВС наступает не сразу, поэтому при лечении пациентов с ОА, испытывающих выраженную боль, их целесообразно комбинировать с быстродействующими анальгетиками, такими как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Цель исследования: оценить эффективность комбинации препарата неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС) и кетопрофена лизиновой соли (КЛС) у больных ОА коленного сустава.

Материал и методы: исследуемую группу составили 6448 больных ОА, 70,9% женщин и 29,1% мужчин, средний возраст $57,8 \pm 10,2$ года, с выраженной болью (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)). Из них 1638 (25,4%) были моложе 50 лет и имели рентгенологическую стадию ≤ 1 по Kellgren — Lawrence (условно ранний ОА (РОА)). Всем больным был назначен препарат НСАС (Пиаскледин) 300 мг/сут. В течение первых 2 нед. больные получали КЛС (Артрозилен капсулы) 320 мг/сут. Они также могли использовать КЛС местно (Артрозилен спрей). В дальнейшем при усилении боли пациенты могли принимать КЛС внутрь наряду с локальной формой КЛС или без нее короткими курсами или «по требованию». Основным критерием эффективности была динамика боли при движении (по ВАШ) через 2 нед. и 3 мес. терапии.

Результаты исследования: средняя длительность перорального приема КЛС в начале лечения составила $12,4 \pm 3,4$ дня. В дальнейшем 44% таких больных получали КЛС короткими курсами (3–5 дней), а 24,3% — в режиме «по требованию» (1–2 р./нед. при болях); 70,1% использовали КЛС спрей короткими курсами или «по требованию»; 4,3% больных вводили глюкокортикоиды внутрисуставно.

Выраженность боли исходно составила $63,7 \pm 12,0$ мм по ВАШ, через 2 нед. — $32,6 \pm 16,2$ мм, через 3 мес. — $14,2 \pm 11,7$ мм. Подавляющее большинство пациентов (81,7%) оценили результат лечения как хороший или превосходный. Динамика боли не отличалась в группе РОА у больных 50 лет и старше с рентгенологической стадией ≥ 2 по Kellgren — Lawrence: снижение боли через 2 нед. составило $30,4 \pm 15,1$ и $31,4 \pm 14,9$, через 3 мес. $50,5 \pm 18,7$ и $49,1 \pm 19,1$ мм по ВАШ (отличие недостоверно).

Основными нежелательными реакциями были диспепсия (3,5%), артериальная гипертензия (2,3%) и кожные аллергические реакции (0,2%). Информации о серьезных нежелательных реакциях не получено.

Заключение: комбинированное применение НСАС и КЛС позволяет добиться быстрого и длительного контроля боли при ОА независимо от стадии этого заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит, лечение, медленнодействующие противовоспалительные средства, неомыляемые соединения авокадо и сои, Пиаскледин, НПВП, кетопрофен лизиновая соль, Артрозилен.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю. и др. Оценка эффективности и переносимости комбинированного применения препарата неомыляемых соединений авокадо и сои и кетопрофена лизиновой соли у больных остеоартритом коленного сустава. Предварительные данные открытого многоцентрового наблюдательного исследования ПАРАЦЕЛЬС // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 74–81.

ABSTRACT

Evaluation of the effectiveness and tolerability of the combined use of the drug with non-saponifying compounds of avocado and soy and ketoprofen lysine salt in patients with osteoarthritis of the knee. Preliminary data of an open multicenter observational study PARACELS²

A.E. Karateev, A.M. Lila, E.Yu. Pogozeva, L.I. Alexeeva, V.N. Amirdzhanova, E.S. Filatova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹ ПАРАЦЕЛЬС: Пиаскледин и Артрозилен Регулярный прием при остеоартрите: Целесообразность Единой Лечебной Схемы.

² PARACELS: Piascledine and Artrosilene Regular administration for osteoarthritis: Feasibility of an Integrated Treatment Regimen

Long-delayed anti-inflammatory drugs (LDAIDs) — the basis of pharmacotherapy of osteoarthritis (OA). However, the effect of LDAIDs does not occur immediately, therefore, when treating patients with OA who are experiencing severe pain, it is advisable to combine them with fast-acting analgesics, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Aim: to evaluate the effectiveness of the preparation combination of non-saponifying compounds of avocado and soy (NSCAS) and ketoprofen lysine salt (KLS) in patients with OA of the knee.

Patients and Methods: a study group consisted of 6448 patients with OA, 70.9% of women and 29.1% of men, average age -57.8 ± 10.2 years, with severe pain (≥ 40 mm by the visual analog scale (VAS)). Of these, 1638 (25.4%) were under 50 years old and had a radiological stage ≤ 1 according to Kellgren-Lawrence (conditionally, "early" OA (EOA)). All patients were prescribed NSCAS (Piasclidine) 300 mg/day. During the first 2 weeks, patients received KLS (Artrosilene capsules) 320 mg/day. They could also use KLS topically (Artrosilene spray). At a later stage, with increased pain, patients could take KLS with or without a topical form of KLS with short courses or "on demand". The main criterion of effectiveness was the dynamics of pain during movement (according to VAS) after 2 weeks and 3 months of therapy.

Results: an average duration of oral administration of KLS at the beginning of treatment was 12.4 ± 3.4 days. In the future, 44% of patients received KLS in short courses (3–5 days), and 24.3% in the "on demand" mode (1–2 times per week during pain). 70.1% also used KLS spray in short courses or "on demand". In 4.3% of patients, intra-articular administration of glucocorticoids was required.

The severity of pain initially amounted to 63.7 ± 12.0 mm, after 2 weeks — 32.6 ± 16.2 mm, after 3 months — 14.2 ± 11.7 mm. The vast majority of patients (81.7%) rated the outcome of the treatment as "good" or "excellent". The pain dynamics did not differ in the EOA group and in patients ≥ 50 years of age with a radiological stage ≥ 2 according to Kellgren-Lawrence: pain reduction after 2 weeks amounted to 30.4 ± 15.1 and 31.4 ± 14.9 , after 3 months — 50.5 ± 18.7 and 49.1 ± 19.1 mm according to VAS (the difference is not significant).

The main adverse events were dyspepsia (3.5%), arterial hypertension (2.3%) and skin allergic reactions (0.2%). No information on serious adverse events has been received.

Conclusion: the combined administration of NSCAS and KLS allows for fast and long-term pain control in OA, regardless of the stage of the disease.

Key words: osteoarthritis, treatment, long-delayed anti-inflammatory drugs, non-saponifying compounds of avocado and soy, Piasclidine, NSAIDs, ketoprofen lysine salt, Artrosilene.

For citation: Karateev A.E., Lila A.M., Pogozeva E.Yu. et al. Evaluation of the effectiveness and tolerability of the combined use of the drug with non-saponifying compounds of avocado and soy and ketoprofen lysine salt in patients with osteoarthritis of the knee. Preliminary data of an open multicenter observational study PARACELS //RMJ. 2018. № 12(II). P. 74–81.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — самое частое ревматическое заболевание, с которым связаны тяжелые страдания, значительное снижение качества жизни и инвалидизация сотен миллионов людей во всем мире [1, 2]. Реальная распространенность ОА в России, показанная в ходе ряда эпидемиологических исследований, достигает 15 млн человек, что составляет более 10% жителей нашей страны [3, 4].

По современным представлениям, развитие ОА связано с персистирующим низкоинтенсивным катаболическим воспалением, охватывающим все ткани сустава (синовиальную оболочку, субхондральную кость, энтезисы), и нарастающим снижением устойчивости суставных структур к «механическому стрессу». Прогрессирование ОА происходит в течение многих лет, причем его начальные стадии, характеризующиеся ультраструктурными изменениями хондроцитов, частичным повреждением хряща и поражением связочного аппарата, часто остаются недиагностированными. Конечным этапом развития ОА являются массивное разрушение структуры сустава, глубокая деградация хрящевой ткани и изменения субхондральной кости, сопровождающиеся гетеротопическим ростом дефектной костной ткани — остеофитов. На этой стадии становятся явными рентгенологические изменения (стадия ≥ 2 по Kellgren — Lawrence), нарушения функции становятся стойкими и необратимыми, а неприятные ощущения возникают очень часто или принимают характер хронической боли [5–7]. В этой ситуации единственным эффективным методом лечения может оказаться лишь радикальная хирургическая операция — эндопротезирование пораженного сустава. Но, к сожалению, замена сустава не всегда решает проблему хронической боли — у 20–30% пациентов она сохраняется и после операции. Кроме того, эндопротезирование связано с существенными материальными затратами, а также, как любое серьезное хирургическое вмешательство, может сопровождаться рядом серьезных осложнений [8, 9].

Учитывая распространенность ОА и его существенное влияние на общее здоровье популяции, разработка новых и совершенствование уже существующих методов терапии этого заболевания рассматриваются как одна из наиболее важных задач, стоящих перед современной медициной. Принципиальным подходом при лечении ОА сегодня следует считать раннюю диагностику (по возможности на дорентгенологической стадии) и активное применение комплекса фармакологических средств и нефармакологических методов, направленных на максимальное купирование боли и предотвращение прогрессирования структурных изменений сустава.

Среди препаратов, используемых для фармакотерапии ОА, одно из центральных мест занимают медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС). Они обладают собственным анальгетическим потенциалом и способны при длительном применении замедлять разрушение сустава. По мнению ведущих российских и мировых экспертов, применение МДПВС показано всем пациентам с ОА как средства первой линии [10, 11]. К этой группе относится Пиааскледин, препарат на основе неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС) [11, 12]. Его лечебный потенциал определяется противовоспа-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (n=6448)

Параметр	Значение	
Возраст, лет	57,8±10,2	
Женщины/мужчины (%)	70,9/29,1	
Продолжительность болезни, лет (медиана)	4,0 (2,0–7,0)	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±5,7	
Стадия по Kellgren — Lawrence, %	I – 29,7; II – 66,6; III – 3,7	
Наличие травмы колена в анамнезе, %	35,0	
Клинические проявления		
Выраженность боли, мм (по 100 мм ВАШ)	63,7±12,0	
Оценка состояния здоровья, мм (по 100 мм ВАШ)	56,9±13,8	
Отдельные симптомы, %	Боль при движении	100,0
	Стартовая боль	86,6
	Боль в покое	51,8
	Синозит	40,5
	Энтезопатия*	51,3
	Дескрипторы центральной сенситизации**	27,9
Коморбидная патология, %		
Артериальная гипертензия	41,7	
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки	2,3	
Диспепсия	13,6	
Сахарный диабет 2-го типа	10,6	

* Локальная болезненность при пальпации в области энтезисов боковых связок колена, связки надколенника, «гусиной лапки». ** Описание боли в суставе в терминах: «жгучая», «режущая», «стреляющая», «холодящая», «как удар током»

Таблица 2. Характер и оценка предшествующей терапии у больных

Терапия в анамнезе	Число больных от их общего числа, %	Оценка эффективности терапии (0–5, где 0 – отсутствие эффекта, 5 – превосходный эффект, %)			
		0–2	3	4	5
НПВП	86,8	10,2	47,2	35,8	6,8
МДПВС	70,7	24,0	50,7	21,9	3,4
в/с ГК	21,3	1,5	8,3	53,7	36,5
в/с гиалуроновая кислота	15,2	4,5	40,3	41,1	14,0

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, МДПВС – медленнодействующие противовоспалительные средства, ГК – глюкокортикостероиды, в/с – внутрисуставно

лительным эффектом, связанным с подавлением активации синовиальных фибробластов и макрофагальных клеток синовию, вызванным, в свою очередь, провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли α и др. НСАС также блокирует активность агрессивных ферментов – матричных металлопротеиназ, коллагеназы и стромелизина (через усиление синтеза ингибитора активатора плазминогена PAI-1),

снижает образование закиси азота и простагландина E₂, а также стимулирует репаративные процессы путем усиления синтеза фактора роста (в частности, TGF β -1) [13–15]. Эффективность НСАС подтверждена рядом крупных международных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [16].

Лечебное действие НСАС, как и других МДПВС, наступает не сразу: значимое уменьшение симптомов ОА отмечается через 1–2 мес. после начала регулярного приема этого препарата. Однако в реальной клинической практике большинство пациентов с ОА обращаются за медицинской помощью в период обострения заболевания, когда у них появляется выраженная суставная боль. Это определяет необходимость комбинировать МДПВС с быстродействующими средствами, способными в течение короткого времени (1–2 нед.) облегчить выраженные болевые ощущения и повысить качество жизни больных.

Наиболее часто для купирования обострения ОА используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетическое и противовоспалительное действие которых развивается уже в первые часы и дни после их приема. К сожалению, НПВП могут вызывать потенциально опасные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Это заставляет взвешенно подходить к выбору НПВП при лечении ОА, учитывая, что большая часть пациентов с этим заболеванием представлена лицами среднего и пожилого возраста, имеющими множественные коморбидные заболевания [17].

Кетопрофен лизиновая соль (КЛС) – удобный в использовании (он принимается 1 р./день) представитель НПВП, обладающий благоприятным профилем переносимости. Его эффективность и относительная безопасность были подтверждены рядом клинических исследований, в т. ч. масштабной российской работой КУЛОН, участниками которой стали 4609 пациентов с ОА и неспецифической болью в спине (НБС). КЛС может рассматриваться как средство выбора для комбинированной терапии ОА с использованием НСАС [18].

Однако до настоящего времени не проводилось крупных исследований, в которых изучались бы результаты сочетанного применения НСАС и КЛС при клинически выраженном ОА. Также нет данных по сравнению эффективности лечения ОА на ранних и поздних стадиях этого заболевания.

Для изучения этих вопросов было проведено исследование ПАРАЦЕЛЬС (Пиаскледин и Артозилен Регулярный прием при остеоАртрите: Целесообразность Единой Лечебной Схемы).

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость комбинированного применения НСАС и КЛС у больных ОА коленного сустава и сравнить результаты применения этих лекарств на начальной и последующих стадиях этого заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ПАРАЦЕЛЬС представляет собой наблюдательное многоцентровое исследование эффективности сочетанного применения НСАС и КЛС у больных ОА. Исследуемую группу составили 6448 больных ОА коленного сустава, соответствующих следующим критериям:

- ♦ диагноз ОА коленного сустава, определенный лечащим врачом на основании признанных в России критериев этого заболевания;

♦ наличие выраженной суставной боли на момент включения в исследование (≥ 40 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ));

♦ назначение пациентам КЛС (Артрозилен) и НСАС (Пиаскледин) по общим показаниям на основании согласованного решения лечащего врача и пациента;

♦ информированное согласие больного на внесение данных о его состоянии в анонимную исследовательскую карту с дальнейшей статистической обработкой и представлением этого материала в научной медицинской печати.

Критериями исключения были:

♦ наличие противопоказаний для назначения НПВП: кровотечение и/или эрозивно-язвенные изменения ЖКТ, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт/транзиторная ишемическая атака, хроническая сердечная недостаточность начиная с 2-го функционального класса, сахарный диабет (СД) 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), воспалительные заболевания кишечника, аллергия на НПВП;

♦ беременность;

♦ выраженные функциональные нарушения или тяжелая коморбидная патология, делающая невозможным повторные визиты для наблюдения врачом.

Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблицах 1 и 2. Большинство пациентов составляли женщины средней и старшей возрастной группы, с выраженной болью в суставах, при этом более 40% из них имели признаки синовита. Многие из них ранее принимали НПВП, в основном короткими курсами «по требованию» (25,7%) или регулярно 1–2 р./нед. (59,3%). Следует отметить, что оценка результатов применения НПВП в анамнезе была невысока: лишь 42,6% пациентов оценили их действие как хорошее или отличное. Еще 70,7% больных имели опыт лечения различными МДПВС ($> 90\%$ использовали препараты глюкозамина и/или хондроитина). Оценка МДПВС оказалась довольно низкой: их действие как хорошее или отличное оценили лишь 25,3% пациентов. Оценка действия препаратов гиалуроновой

кислоты, которые получали 15,2% больных (из них 78,8% прошли повторные курсы), показала, что эффект этого средства как хороший или отличный оценили 55,1% пациентов. Самую высокую оценку больные дали внутрисуставным (в/с) инъекциям глюкокортикоидов (ГК), которые в анамнезе получали 21,3%, причем 41,2% — более одной инъекции. Хороший или отличный эффект в/с ГК отметили 91,2% пациентов.

Существенная часть пациентов имели коморбидные заболевания, в основном патологию ССС. Так, более чем 40% больных страдали гипертонической болезнью.

Среди обследованных лиц 1638 (25,4%) могли быть условно отнесены к категории больных ранним ОА: они были моложе 50 лет и имели стадию ОА ≤ 1 по Kellgren—Lowrence.

КОРРЕКТОР МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ И ХРЯЦЕВОЙ ТКАНИ

неомыляемые
соединения масел авокадо и сои

ПИАСКЛЕДИН 300



Избавит от боли¹

Восстановит
подвижность¹

Стимулирует
регенерацию хряща²

Вернет к активному
образу жизни³



1. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:399-408.

2. Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, Moska P, Guillou CB, Baudouin C, et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R41.

3. Бадюкин В.В. Результаты многоцентрового исследования по оценке эффективности и переносимости Пиаскледина. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия 2011, 3, с. 47-56.



WWW.CSCPHARMA.RU

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

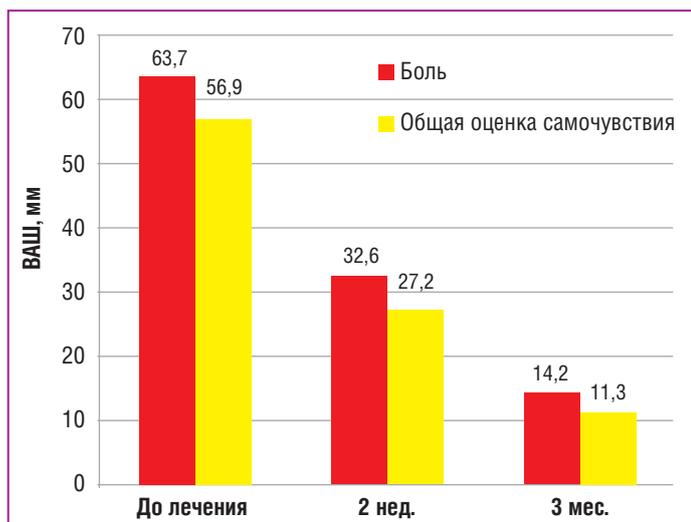


Рис. 1. Динамика выраженности боли и общей оценки самочувствия

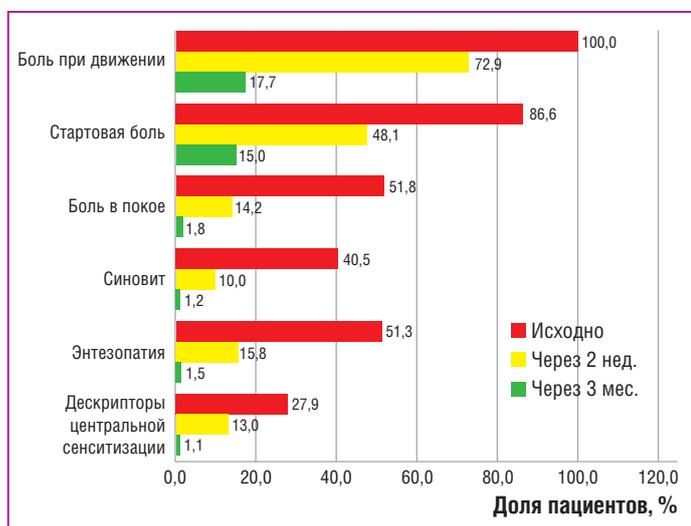


Рис. 2. Динамика отдельных симптомов ОА в процессе лечения

Терапия

Всем больным, включенным в исследование, был назначен препарат НСАС (Пиаскледин) в дозе 300 мг/сут 1 р./день курсом 3 мес. Одновременно всем пациентам был назначен КЛС (Артрозилен) 320 мг/сут. По решению лечащего врача пероральный КЛС мог быть дополнен локальной формой КЛС (Артрозилен 15% спрей) 2–3 р./день. Длительность приема КЛС в дебюте лечения определялась сроком, необходимым для купирования или существенного уменьшения боли. Расчетный средний срок применения КЛС составлял 2 нед., однако мог быть уменьшен или увеличен по решению лечащего врача в зависимости от полученных клинических результатов. В течение последующих 3 мес. при необходимости (обострение ОА) курс КЛС повторялся или этот препарат (пероральный и/или локальная форма) использовался в режиме «по требованию». Поскольку исследование носило наблюдательный характер, лечащий врач также мог по показаниям использовать другие методы лечения. В частности, при наличии выраженной боли в суставе и/или стойких признаков синовита, не купирующихся НПВП, рекомендовалось проводить в/с инъекцию ГК. При наличии факторов риска

НПВП-гастропатии для профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ рекомендовалось использовать ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Оценка результатов лечения: основным критерием эффективности терапии была динамика боли и общей оценки самочувствия (по ВАШ) через 2 нед. и 3 мес. наблюдения. Также оценивались динамика основных симптомов ОА, удовлетворенность больных лечением (по шкале 0–5 баллов, где 0 — отсутствие эффекта или ухудшение, 5 — превосходный эффект), количество повторных курсов КЛС, необходимость в проведении в/с инъекций ГК и развитие НР.

Статистический анализ: первичным материалом для оценки результатов лечения была анонимная исследовательская карта, в которую вносилась информация об исходном состоянии больного, проводимой терапии, динамике основных симптомов ОА в ходе 3-месячного наблюдения и возможных НР. Компьютерная база данных создавалась при помощи программы Microsoft Excel 2011. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Средние количественные значения представлены в виде $M \pm \delta$. Достоверность различий количественных значений оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных по критерию χ^2 и точному тесту Фишера.

Результаты исследования

Средняя длительность приема КЛС на первом этапе лечения составила $12,4 \pm 3,4$ дня. Большинство пациентов (89,0%) в этот период также использовали локальную форму КЛС в виде спрея. С целью профилактики НПВП-гастропатии 65,0% пациентов принимали ИПП по назначению врача.

Через 2 нед. после начала приема НСАС и курса КЛС в целом по группе отмечалось существенное улучшение (рис. 1): выраженность боли и общая оценка самочувствия изменились на $48,8 \pm 22,4\%$ и $52,2 \pm 18,7\%$ соответственно ($p < 0,001$).

В дальнейшем 44,0% больных получали КЛС в виде повторных коротких курсов (5–7 дней), причем 43,8% из них вынуждены были использовать более 1 курса этого препарата. Около четверти пациентов (24,3%) использовали КЛС перорально в режиме «по требованию», т. е. принимали этот препарат только в те дни, когда у них возникала или усиливалась боль в суставах; 70,1% использовали КЛС в виде спрея короткими курсами или «по требованию». Общее количество перорального КЛС, дополнительно использованного за 3 мес. наблюдения (после первого 2-недельного курса), составило в среднем $17,7 \pm 8,3$ таблетки.

Выраженное обострение ОА, которое определило необходимость в/с инъекций ГК, отмечено лишь у 4,3% больных.

На фоне терапии НСАС и периодического приема КЛС отмечалось дальнейшее улучшение состояния больных (см. рис. 1): через 3 мес. наблюдения выраженность боли и общая оценка ухудшения самочувствия снизилась в сравнении с исходным уровнем на $77,7 \pm 29,6\%$ и $80,1 \pm 28,5\%$ соответственно ($p < 0,001$).

На фоне проводимой терапии также отмечалось купирование основных симптомов болезни (рис. 2). У подавляющего большинства пациентов прекратились или значительно уменьшились боли при движении и стартовые боли, а боли в покое, признаки синовита, энтезита и дескрипторы центральной сенситизации оставались лишь в единичных случаях.

Мы оценили удовлетворенность больных лечением, используя шкалу от 0 до 5 (рис. 3). Подавляющее большинство больных дали высокую оценку проведенной терапии: 81,6% отметили хороший и отличный результат.

В ходе настоящего исследования мы сравнили эффективность комбинированной терапии НСАС и КЛС в группе больных с условно ранним ОА (РОА) и в группе с поздним ОА (ПОА) — у лиц старше 50 лет с рентгенологической стадией ≥ 2 по Kellgren — Lawrence. Следует отметить, что исходно эти группы различались по ряду параметров (рис. 4). Так, у больных РОА значительно реже отмечались наличие СД 2-го типа, боль в покое, признаки синовита коленного сустава и симптомы, указывающие на наличие центральной сенситизации (по всем указанным параметрам $p < 0,001$). Травма коленного сустава в анамнезе отмечалась при РОА несколько реже, чем у пациентов с ПОА (различия недостоверны). Следует также отметить, что хотя больные РОА испытывали выраженную боль ($60,6 \pm 11,8$ мм ВАШ), ее интенсивность была несколько меньше, чем в группе ПОА ($64,7 \pm 11,9$ мм по ВАШ, $p < 0,001$).

Согласно полученным данным эффективность лечения у больных РОА и ПОА достоверно не различалась (рис. 5). В обеих группах было выявлено значительное снижение интенсивности боли как через 2 нед., так и спустя 3 мес. после начала терапии.

Переносимость терапии была хорошей, НР фиксировались относительно редко. Основными НР были диспепсия (3,5%) и развитие/дестабилизация артериальной гипертензии (2,3%). Кожные аллергические реакции были отмечены у 0,2% больных. Информации о серьезных лекарственных осложнениях, потребовавших госпитализации и специального лечения, не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о целесообразности комбинированного использования НСАС и КЛС. Регулярный прием НПВП на первом этапе лечения позволил добиться существенного уменьшения боли и улучшения общего самочувствия пациентов (в среднем на 50%). В дальнейшем на фоне использования НСАС и повторных коротких курсов КЛС (или приема этого препарата «по требованию») общий эффект терапии нарастал, что обеспечило снижение боли и улучшение общего самочувствия на 77,7% и 80,1% соответственно. Успех проводимой терапии подтверждается ее высокой оценкой со стороны больных: 81,7% из них определили результат лечения как хороший или превосходный. При этом проведение в/с инъекций ГК (что можно рассматривать как косвенное свидетельство недостаточной эффективности терапии) потребовалось менее чем 5% больных.

Таким образом, использование НПВП обеспечило пациентам благоприятный период ожидания, необходимый для развития лечебного действия НСАС. Следует отметить, что общее время использования КЛС (с учетом первых 2 нед. индукции терапии и повторных приемов этого препарата в последующие 2,5 мес.) составило около 1 мес. На это указывает среднее число дней приема КЛС: $12,4 \pm 3,4$ в начале лечения и $17,7 \pm 8,3$ в последующий период (суммарно 30,1 дня).

Следует отметить, что многие ведущие эксперты, занимающиеся проблемой ОА, признают НПВП основным средством купирования выраженной боли при этом забо-

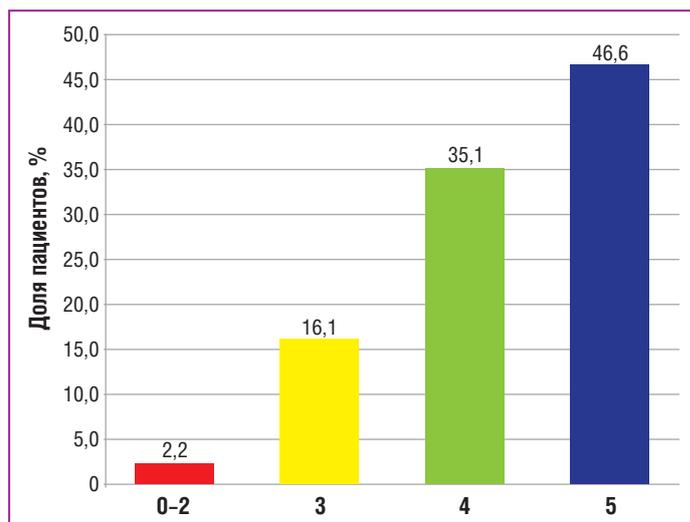
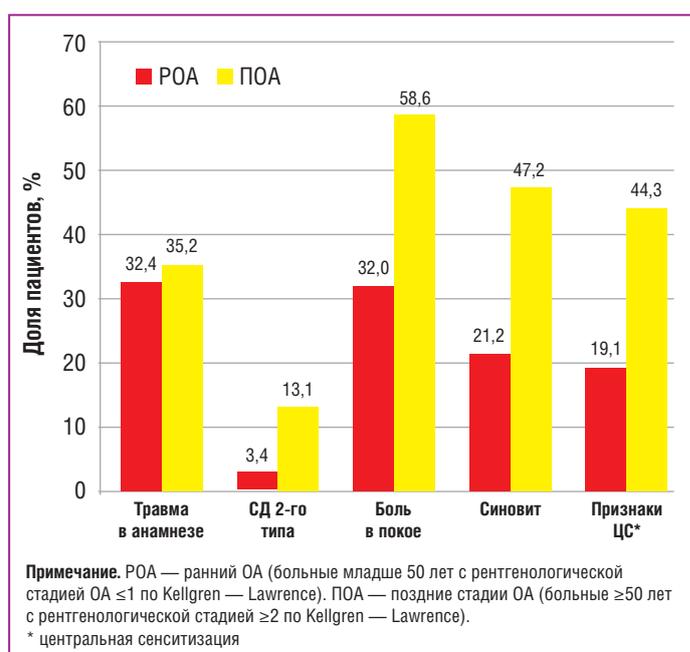


Рис. 3. Удовлетворенность больных лечением (шкала от 0 до 5, где 0 – отсутствие эффекта или ухудшение, 5 – превосходный эффект)



Примечание. РОА — ранний ОА (больные младше 50 лет с рентгенологической стадией ОА ≤ 1 по Kellgren — Lawrence). ПОА — поздние стадии ОА (больные ≥ 50 лет с рентгенологической стадией ≥ 2 по Kellgren — Lawrence).
* центральная сенситизация

Рис. 4. Сравнение ряда клинических параметров в группах больных РОА (n=1638) и ПОА (n=4810)

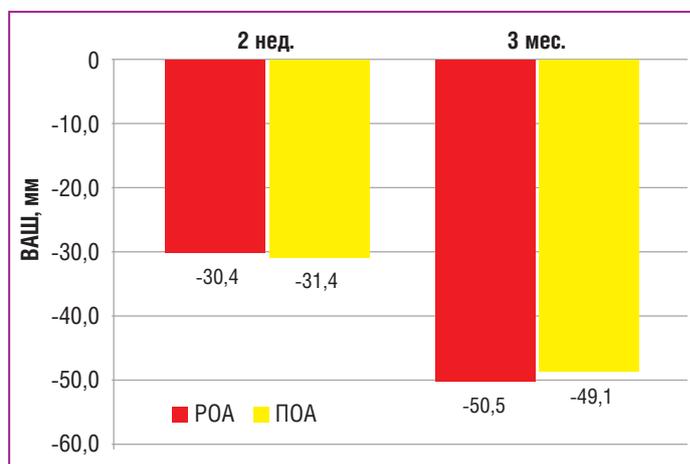


Рис. 5. Сравнение динамики боли в группах РОА и ПОА

левании. В получившем широкую популярность международном алгоритме ESCEO по терапии ОА коленного сустава пероральные НПВП рекомендуется использовать при недостаточном симптоматическом эффекте МДПВС, парацетамола и немедикаментозных методов, причем продолжительными или повторными циклами [11].

Быстрое облегчение боли и хорошая суммарная переносимость терапии в нашем исследовании, очевидно, определяются преимуществами КЛС. Кетопрофен — действенный, проверенный длительным опытом реальной клинической практики анальгетик [19]. Его эффективность доказана как при купировании острой боли, связанной с травмами и хирургическими вмешательствами, так и при длительном лечении хронических ревматических заболеваний (РЗ), таких как ОА, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит [19, 20].

Веским подтверждением достоинств кетопрофена является работа P. Sarzi-Puttini et al. [21], которые провели метаанализ 13 РКИ (n=898), где сравнивалось действие этого препарата в дозе 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут и диклофенаком 75–100 мг/сут у больных РЗ. Кетопрофен демонстрировал статистически значимое преимущество в 9 из 13 РКИ. Вероятность достижения существенного облегчения боли при назначении кетопрофена была почти в 2 раза выше, чем у препаратов контроля: отношение шансов (ОШ) 0,459; 95% доверительный интервал 0,33–0,58, p=0,000.

Хорошим примером успешного использования кетопрофена можно считать масштабное европейское исследование, участниками которого стали 20 тыс. пациентов с различными РЗ, в основном ОА. Через 1 мес. приема кетопрофена 200 мг/сут более 70% больных отметили хороший или превосходный результат; при этом ЖКТ-осложнения суммарно возникли у 13,5%, а язвы и кровотечения — всего у 0,03% [22].

Кетопрофен, как и другие неселективные НПВП, способен вызывать осложнения со стороны ЖКТ [23]. Однако эта проблема может решаться путем профилактического назначения ИПП [17]. С другой стороны (и это имеет принципиальное значение при ОА), применение кетопрофена ассоциируется с достаточно низким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Это подтверждают несколько популяционных исследований, в которых изучалась связь между использованием НПВП и риском возникновения инфаркта миокарда (ИМ). Так, G. Singh et al. [24] сопоставили факт назначения различных НПВП и развитие ИМ у 15 343 больных. Контроль, соответствующий по полу и возрасту, составили 61 372 лица, не имевшие сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что прием кетопрофена вообще не повышал вероятность появления ИМ (ОШ 0,88); этот результат оказался даже лучше, чем при использовании напроксена (ОШ 1,08), который традиционно считается НПВП, наиболее безопасным в отношении ССС.

Аналогичный результат был показан M. Solomon et al. [25], которые сравнили использование различных НПВП у 4425 больных с развившимся ИМ и 17 700 лиц без такового. Оказалось, что существенного различия в приеме кетопрофена в сравниваемых группах не было: этот препарат получали 53 больных с возникшим ИМ (1,2%) и 190 пациентов, составлявших контроль (1,1%). Таким образом, данное исследование показало, что использование кетопрофена не ассоциировалось с развитием ИМ.

Низкий риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании кетопрофена подтверждает работа A. Helin-Salmivaara et al. [26], оценивших назначение НПВП у 33 309 лиц, перенесших ИМ, и 138 949 условно здоровых людей. Было показано, что прием кетопрофена фактически не увеличивал вероятность появления ИМ (ОШ 1,11). Уровень риска для других НПВП был существенно выше: для диклофенака ОШ составило 1,35, для мелоксикама — 1,25, для нимесулида — 1,69.

КЛС, который был использован в нашем исследовании, представляет собой модифицированную форму кетопрофена с высокой биодоступностью и устойчивой линейной фармакодинамикой. Препарат Артрозилен, содержащий высшую суточную дозу КЛС (320 мг), с одной стороны, обеспечивает максимально быстрое наступление эффекта (рабочая концентрация КЛС в плазме крови достигается уже через 15–20 мин после перорального приема), с другой — сохраняет эффект до 24 ч после однократного приема.

Лечебный потенциал Артрозилена изучался в ходе российского наблюдательного исследования КУЛОН (Кетопрофен: Удовлетворенность лечением и Оценка Нежелательных явлений) у 3349 пациентов с выраженными болями, связанными с РЗ, в основном ОА и НБС. В зависимости от клинической ситуации врачи могли назначать различные формы этого препарата: в виде внутримышечных инъекций, перорально, локально (спрей) или ректально. Гибкая схема применения КЛС позволила добиться быстрого и значимого улучшения у большинства пациентов. При этом выраженность боли (по ВАШ) за 2 нед. снизилась с $66,2 \pm 16,6$ до $15,3 \pm 13,6$ мм; 87% пациентов оценили эффективность терапии как хорошую или превосходную. Переносимость Артрозилена также была хорошей: НР были зафиксированы лишь у 11,7%, а серьезные осложнения — у 0,75% пациентов [18].

Важно отметить, что многие больные использовали комбинацию пероральной и локальной форм КЛС, что существенно усиливало обезболивающий эффект. Добавим, что локальные формы кетопрофена являются самостоятельным и действенным средством купирования умеренно выраженной боли при ОА [27]. Следует учесть, что Артрозилен спрей содержит высокую концентрацию действующего вещества (15%), поэтому его эффективность может быть выше, чем у обычных мазей и гелей с НПВП.

Хороший ответ на терапию при использовании КЛС в нашем исследовании представляется особенно явным в сравнении с анамнестическими данными. Подавляющее большинство участников исследования ПАРАЦЕЛЬС ранее имели опыт использования других НПВП, при этом 54,7% оценили действие этих препаратов в анамнезе как удовлетворительное или низкое (0–3 балла по 5-балльной шкале).

Несомненно, что серьезный вклад в общий успех терапии внесло применение препарата НСАС (Пиаскледин). Как было уже отмечено, эффективность этого представителя МДПВС — как симптоматическая, так и структурно-модифицирующая — доказана в ходе международных РКИ.

Так, лечебный потенциал Пиаскледина при ОА был показан в работе R. Christensen et al. [28], представляющей метаанализ 4 плацебо-контролируемых РКИ (n=764) с длительностью наблюдения 3–12 мес. В целом НСАС был достоверно эффективнее плацебо как в уменьшении суставной боли, так и в динамике индекса Лекена. Пациентов

со значимым уменьшением боли ($\geq 20\%$ от исходного уровня) на фоне приема НСАС оказалось примерно в 2 раза больше, чем таковых на фоне применения плацебо (ОШ 2,19). Суммарно вероятность уменьшения боли при использовании Пиаскледина была выше на 83,5%.

Серьезным доказательством структурно-модифицирующего эффекта НСАС стало исследование E. Maheu et al. [29], в ходе которого 399 больных ОА тазобедренного сустава получали Пиаскледин или плацебо в течение 3 лет. Согласно полученным данным число пациентов со значимым сужением суставной щели тазобедренного сустава ($>0,5$ мм) оказалось на 20% меньше в основной группе, чем в группе плацебо ($p < 0,05$).

Наиболее масштабным наблюдательным исследованием НСАС до настоящего времени была работа польских ученых P. Głuszeko и M. Stasiak [30], которые оценили действие этого препарата у 4822 больных ОА коленного сустава в реальной клинической практике. Через 6 мес. терапии выраженность боли (10 см по ВАШ) снизилась при движении с 5,6 до 1,9 см, в покое — с 1,8 до 0 см. Число больных, нуждающихся в регулярном приеме анальгетиков и НПВП, уменьшилось с 58,8% до 24,9%.

Наши данные в целом очень близки к результатам, полученным P. Głuszeko и M. Stasiak. Более быстрый эффект лечения, отмеченный в исследовании ПАРАЦЕЛЬС (через 3 мес. лечения), связан с тем, что наши пациенты изначально получали комбинированную терапию с использованием НПВП в полной терапевтической дозе. В работе польских ученых анальгетики и НПВП, как было отмечено выше, использовали чуть больше половины пациентов.

Важной особенностью нашей работы явилась оценка ряда симптомов, связанных с ОА, таких как синовит, энтезопатия и дескрипторы центральной сенситизации. Эти проявления заболевания успешно купировались на фоне приема НСАС и КЛС. С одной стороны, данный результат подтверждает наличие у НСАС значимого противовоспалительного потенциала, с другой стороны, исчезновение типичной для центральной сенситизации эмоциональной окраски болевых ощущений указывает на позитивное влияние проводимой терапии на центральные механизмы формирования хронической боли при ОА. Это может объясняться тем, что значительное снижение периферической составляющей боли опосредованно подавляет активацию и патологическое возбуждение центральных структур ноцицептивной системы. Кроме того, в серии экспериментальных исследований была показана способность кетопрофена влиять на центральные механизмы развития боли [31, 32].

Интересным аспектом настоящего исследования стало сравнение эффективности терапии у больных с РОА и ПОА. Мы показали, что эти группы существенно отличались по ряду клинических параметров: больные с ПОА чаще страдали СД 2-го типа, испытывали боль в покое, имели признаки синовита и дескрипторы центральной сенситизации. Тем не менее комбинация НСАС и КЛС обеспечивала выраженное улучшение как при РОА, так и при ПОА. Это доказывает целесообразность длительного применения МДПВС (таких, как Пиаскледин) на всех стадиях развития ОА, в т. ч. в самом начале этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПАРАЦЕЛЬС — наиболее крупное на сегодняшний день наблюдательное исследование эффективности НСАС (Пиаскледин) при ОА коленного сустава. Особенно-

стью данной работы является комбинированная терапия: для быстрого уменьшения выраженности боли и контроля обострений заболевания в процессе лечения НСАС регулярно использовался КЛС (Артрозилен) как перорально, так и локально. Такая стратегия позволила добиться облегчения основных симптомов ОА уже в первые 2 нед. лечения и существенно улучшить суммарные результаты терапии при более длительном наблюдении. Комбинированное применение НСАС и КЛС обеспечило не только снижение выраженности суставной боли, но и разрешение таких проявлений ОА, как синовит, энтезопатия и признаки центральной сенситизации. Терапия была одинаково эффективной у больных РОА и ПОА. Число НР (в основном связанных с НПВП) было минимальным за счет применения Артрозилен — представителя группы НПВП, обладающего хорошей переносимостью, а также активного использования ИПП для профилактики развития НПВП-гастропатии. Конечно, значимость полученных данных в определенной степени ограничивается открытым характером исследования ПАРАЦЕЛЬС. Тем не менее результаты настоящей работы позволяют рекомендовать комбинированное применение НСАС (Пиаскледин) и КЛС (Артрозилена перорально и 15% спрея локально) в качестве терапии первой линии при лечении ОА коленного сустава в реальной клинической практике.

Литература

1. Laires P.A., Canhão H., Rodrigues A.M. et al. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study // BMC Public Health. 2018. Vol. 18 (1). P.472. DOI: 10.1186/s12889-018-5381-1.
2. Xie F., Kovic B., Jin X. et al. Economic and Humanistic Burden of Osteoarthritis: A Systematic Review of Large Sample Studies // Pharmacoeconomics. 2016. Vol. 34(11). P.1087-1100.
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. Т.53(2). С.120–124 [Balabanova R.M., Ehrdes S.H.F. Rasprostranennost' revmaticeskikh zabolevanii v Rossii v 2012–2013 gg. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2015. T.53(2). С.120–124 (in Russian)].
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. 2018. № 56 (1). С.15–21 [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. Zabolevaemost' boleznyami kostno-myshechnoj sistemy v Rossijskoj Federacii za 2015–2016 gg. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018. № 56(1). С.15–21 (in Russian)].
5. Каратеев А.Е., Лила А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // Научно-практическая ревматология. 2018. № 56 (1). С.70–81 [Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: sovremennaya klinicheskaya koncepciya i nekotorye perspektivnye terapeuticheskie podhody // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018. № 56(1). С.70–81 (in Russian)].
6. Favero M., Ramonda R., Goldring M.B. et al. Early knee osteoarthritis // RMD Open. 2015. Vol. 1 (Suppl 1). e000062. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000062
7. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis // Curr Opin Rheumatol. 2017. Vol. 29(1). P.79–85.
8. Losina E., Katz J.N. Total joint replacement outcomes in patients with concomitant comorbidities: a glass half empty or half full? // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65(5). P.1157–1159. DOI: 10.1002/art.37903.
9. Namba R.S., Inacio M.C., Pratt N.L. et al. Postoperative opioid use as an early indication of total hip arthroplasty failure // Acta Orthop. 2016. Vol. 87 (Suppl 1). P.37–43. DOI: 10.1080/17453674.2016.1181820.
10. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). Фарматека. 2017. № 7 (340). С.40–46 [Kashevarova N.G., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Smirnov A.V. Vedushchie faktory progressirovaniya osteoartrita kolennykh sustavov. Vliyaniye simptomaticheskikh preparatov zamedlennogo dejstviya na techenie zabolevaniya (5-letnee prospektivnoe issledovanie). Farmateka. 2017. № 7 (340). С.40–46 (in Russian)].
11. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting // Semin Arthritis Rheum. 2016. Vol. 45 (4 Suppl). P.3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.

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

Механизм-направленная терапия боли при остеоартрите

К.м.н. Е.С. Филатова¹, д.м.н. А.Е. Каратеев¹, профессор Е.Г. Филатова²

¹ ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Около 30% случаев остеоартрита (ОА) сопровождаются болью смешанного характера: воспалительная боль сочетается с центральной сенситизацией (ЦС). Боль при ЦС определяется неэффективностью терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), наличием нейропатических дескрипторов, отсутствием поражения соматосенсорной нервной системы и клинически значимой депрессией или тревогой, а также эффективностью применения препаратов центрального действия (антиконвульсантов).

Цель исследования: оценка эффективности антиконвульсанта прегабалина в терапии хронического болевого синдрома смешанного характера у больных ОА коленных суставов.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 60 пациенток с ОА коленных суставов. Средний возраст — 59,82±4,46 года. Пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек. Группы были сформированы случайным образом: группа I получала терапию НПВП + прегабалин, группа II — только монотерапию НПВП. Была выполнена оценка клинико-неврологического статуса, функционального индекса WOMAC, интенсивности боли при движении, диагностика боли по опросникам DN4 и Pain DETECT, оценка эмоционально-аффективной сферы по опроснику HADS, оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое, оценка качества жизни по опроснику EQ-5D.

Результаты исследования: клиническое неврологическое исследование не выявило у пациенток патологии периферической или центральной нервной системы, способной объяснить возникновение нейропатической боли. В связи с этим наличие «нейропатических» дескрипторов боли, выявленных с помощью опросника DN4, было расценено как ЦС. Исследование терапии ОА со смешанным механизмом боли (воспалительная + ЦС) показало более выраженный и длительный эффект терапии, направленной на оба механизма, нежели эффект противовоспалительной монотерапии. В группе, получавшей прегабалин и НПВП, отмечено стабильное и достоверно большее снижение интенсивности боли по ВАШ и более выраженное изменение функциональной активности по тесту WOMAC, чем в группе, получавшей монотерапию НПВП.

Заключение: исследование подтверждает необходимость определения признаков ЦС у пациентов с ОА и проведения комплексной механизм-направленной терапии, включающей НПВП и препараты центрального действия.

Ключевые слова: остеоартрит, центральная сенситизация, НПВП, прегабалин, хронический болевой синдром.

Для цитирования: Филатова Е.С., Каратеев А.Е., Филатова Е.Г. Механизм-направленная терапия боли при остеоартрите // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 82–86.

ABSTRACT

Mechanism-directed therapy for pain in osteoarthritis

E.S. Filatova¹, A.E. Karateev¹, E.G. Filatova²

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

² Sechenov University, Moscow

About 30% of patients with osteoarthritis (OA) have a mixed nature of pain: inflammatory pain combined with central sensitization (CS). Pain in CS is determined by the ineffectiveness of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the presence of neuropathic descriptors, the absence of the somatosensory nervous system impairment and clinically significant depression or anxiety, as well as the effectiveness of using drugs with the central mode of action (antiepileptic agents).

Aim: evaluation of the effectiveness of the antiepileptic agent pregabalin in the treatment of chronic pain syndrome of a mixed nature in patients with OA of the knee.

Patients and Methods: 60 patients with OA of the knee were involved in the study. The median age was 59.82±4.46 years. The patients were divided into two groups of 30 people. Groups were randomly formed. Group I received NSAIDs + pregabalin therapy and group II only NSAIDs monotherapy. Clinical neurological status, functional index WOMAC, pain intensity during movement, pain diagnosis (DN4 questionnaire and Pain DETECT), emotional-affective sphere assessment (HADS questionnaire), pain intensity assessment on a visual analogue scale (VAS) at rest, quality of life assessment (questionnaire EQ-5D).

Results: the clinical neurological study did not reveal a pathology of the peripheral or central nervous system capable of explaining the occurrence of neuropathic pain in the patients. In this regard, the presence of neuropathic pain descriptors, detected using DN4, was regarded as a CS. A study of the treatment of patients with OA with a mixed mechanism of pain (inflammatory + CS) showed a more pronounced and long-lasting effect of therapy, aimed at both mechanisms compared with

anti-inflammatory monotherapy. In the group receiving pregabalin and NSAIDs, a stable and significantly greater decrease in the intensity of pain on VAS and a more pronounced change in the functional activity of the WOMAC test were observed compared with NSAIDs monotherapy.

Conclusion: *the study confirms the need to determine the signs of CS in patients with OA and conduct in this subgroup a complex mechanism-directed therapy, including NSAIDs and drugs with the central mode of action.*

Key words: *osteoarthritis, central sensitization, NSAIDs, pregabalin, chronic pain syndrome.*

For citation: *Filatova E.S., Karateev A.E., Filatova E.G. Mechanism-directed therapy for pain in osteoarthritis // RMJ. 2018. № 12(II). P. 82–86.*

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — самая частая форма артрита, которым болеет все большее число стареющего населения планеты. Заболевание поражает, как правило, наиболее крупные суставы: тазобедренный, коленный, а также мелкие периферические, включая суставы рук [1]. ОА является широко распространенным заболеванием и затрагивает как минимум 50% людей старше 65 лет, у более молодых ОА развивается чаще всего после травмы сустава. По оценкам последнего обновления «Глобального бремени болезней» 2013 г., почти 242 млн человек на земле живут с ОА тазобедренного и/или коленного сустава [2]. Эта цифра будет только увеличиваться вслед за ростом старения и распространением ожирения в популяции. С 1990 по 2013 г. ОА показал рост на 75%. Это третье заболевание, связанное с инвалидностью, распространенность которого растет, после сахарного диабета (прирост 135%) и деменции (прирост 84%) [3]. В США прогнозируется, что к 2030 г. у 67 млн взрослых людей будет поставлен диагноз «артрит», тогда как в 2010–2012 гг. среди взрослого населения таких больных было 52,5 млн [4].

Боль, обусловленная тяжестью ОА, и инвалидизация в связи с заболеванием, приводящая к нарушению подвижности, являются значимыми предикторами риска смерти [5].

В настоящее время не существует средств терапии, модифицирующих ОА. При лечении этого заболевания используют физические методы, хондропротекторы, обезболивающие средства и эндопротезирование сустава [6]. Несмотря на лечение, большинство пациентов продолжают испытывать боль. Это заставляет более углубленно изучать механизмы боли при ОА.

Исследования последних лет показали, что наряду с хорошо изученными воспалительными механизмами боли у части пациентов с ОА выявляются признаки центральной сенситизации (ЦС), т. е. боль носит смешанный характер, что необходимо учитывать для ее более эффективной терапии.

Нейровизуализационные исследования показывают при ОА воспаление в суставе и окружающих тканях: костях, связках, сухожилиях. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) демонстрируют синовит и отек костного мозга. В одном из крупнейших исследований были найдены поражения костного мозга (BMLs) у 272 (77,5%) из 351 человека с болезненными коленями по сравнению с 15 (30%) из 50 без боли в колене ($p < 0,001$) [7]. Эти данные, с одной стороны, подчеркивают корреляцию поражения костного мозга с возникновением боли, а с другой — говорят о том, что у большого числа пациентов (30%) при наличии изменений на МРТ боли нет. Таким образом, отек костного мозга является важной, но далеко не единственной причиной болевого синдрома.

Обострение синовита и выпоты также ассоциированы с повышенным риском частых и более сильных болей [8].

Гистопатологический скрининг синовита в синовиуме, полученный у пациентов с ОА при тотальном эндопротезировании коленного сустава, показал достоверную корреляцию между синовитом и интенсивностью боли [9]. Подробная информация об отношениях между болью, дегенеративными и воспалительными изменениями при ОА была представлена в недавнем обзоре [10]. Отношение шансов выраженности боли и синовита составляет 9,2 в отличие от такового у пациентов без синовита [11]. Однако наряду с этим подсчитано, что до 40% больных с наличием рентгенологических (структурных) изменений при ОА не испытывают боли [12].

Различные провоспалительные медиаторы вовлечены в процесс повреждения сустава, включают фактор роста нерва (NGF), оксид азота (NO) и простаноиды [13, 14]. Воспалительные медиаторы являются причиной локального повреждения тканей в области сустава и активируют периферические ноцицепторы. Снижается порог их возбуждения, активируются «молчаливые» ноцицепторы, возникает гипералгезия в области поврежденного сустава (первичная гипералгезия). В процессе воспаления суставов в ноцицептивных нейронах спинного мозга на фоне постоянной болевой афферентации с периферии развивается состояние повышенной возбудимости, состоящее в усилении реакции на механическую стимуляцию сустава и снижении порога возбуждения высокопороговых нейронов спинного мозга. Кроме того, нейроны начинают проявлять повышенную реакцию на раздражители в областях, прилегающих к суставу и удаленных от него, и общее рецептивное поле увеличивается. Эти изменения являются основой ЦС (вторичной гипералгезии в областях, прилегающих к суставу и удаленных от него) [15]. ЦС определяют как усиление нервных сигналов в центральной нервной системе (ЦНС), что обеспечивает гиперчувствительность к боли [16].

Пациенты с ЦС при ОА сообщают о широко распространенной боли [17], о более интенсивном болевом синдроме, о наличии онемения, жжения, покалывания, аллодинии, прострелов «как удар током», большем влиянии заболевания на качество жизни, более выраженном нарушении функциональной активности, депрессии и тревоге, в отличие от пациентов без ЦС [18].

При проведении нейрофизиологических исследований пациенты с ЦС при ОА демонстрируют более низкие пороги боли давления в кожных и подкожных структурах по всей ноге [19, 20]. Пациенты с сильной местной гипералгезией в коленном суставе демонстрируют, кроме того, более высокие показатели временной суммации боли при повторной стимуляции колена, что является еще одним показателем ЦС при тяжелом ОА [21, 22]. Анализ факторов, влияющих на выраженность боли, позволяет предположить наличие значительных различий между пациентами по фенотипу боли. Поэтому в настоящее время считается, что важно проанализировать фенотип боли, чтобы опреде-

лить варианты лечения, основанные на патофизиологических аспектах боли при ОА.

Согласно современным представлениям около 30% пациентов с ОА имеют смешанный характер боли: воспалительная (ноцицептивная боль) сочетается с ЦС. Для более эффективного лечения этой когорты пациентов необходимо назначение комбинированного лечения, направленного на оба механизма.

Препаратами выбора для лечения ОА являются НПВП, однако при таком лечении 27–61% пациентов продолжают испытывать хроническую боль [23]. НПВП обладают периферическим противовоспалительным действием, направленным на источник боли, что приводит к уменьшению афферентного болевого потока, но в ряде случаев является недостаточным для успешного ее купирования. При терапии хронической боли, в патогенезе которой участвует, наряду с воспалительными механизмами, ЦС, рекомендуют использование препаратов центрального действия из группы антиконвульсантов.

Для изучения этого вопроса нами проведено исследование, целью которого была оценка эффективности прегабалина в терапии хронического болевого синдрома смешанного характера у больных ОА коленных суставов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациенток с ОА коленных суставов, жительницы Москвы и Московской области. Средний возраст участвующих в исследовании составил $59,82 \pm 4,46$ года (от 49 до 65 лет).

Критерии включения: первичный ОА коленных суставов согласно критериям АКР; женщины в возрасте 45–65 лет; проживание в Москве и Московской области; наличие боли «нейропатического характера» по опроснику DN4 ($DN4 > 4$); письменное информированное согласие.

Критерии исключения: сопутствующие заболевания, сопровождающиеся хроническим болевым синдромом,

не связанным с ОА (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полинейропатия и др.); психические заболевания, затрудняющие адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников; противопоказания к назначению прегабалина; хондропротективная терапия, принимаемая пациентом не менее чем за 3 мес. до начала исследования; отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании.

После отбора и подписания информированного согласия все пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек методом случайных чисел. Группа I получала терапию НПВП + прегабалин (75 мг 2 р./сут — 14 дней, 150 мг 2 р./сут — 28 дней), группа II — только монотерапию НПВП.

Дизайн исследования включал 3 визита: визит 1 (включение в исследование, клиничко-неврологическое обследование, определение функционального индекса WOMAC, оценка интенсивности боли при движении, диагностика НБ по опросникам DN4 и Pain DETECT, оценка эмоционально-аффективной сферы по опроснику HADS, оценка интенсивности боли по ВАШ в покое, оценка качества жизни по опроснику EQ-5D); визит 2 на 14-й день (определение функционального индекса WOMAC, оценка интенсивности боли при движении); визит 3 на 42-й день (аналогично визиту 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое неврологическое исследование пациенток не выявило органического поражения как периферической соматосенсорной нервной системы, так и центральных ее отделов, способного объяснить появление нейропатических болевых феноменов. В связи с этим наличие нейропатических дескрипторов боли, определяемых нами по опросникам DN4 и Pain DETECT, у обследованных пациенток с ОА рассматривалось нами в качестве признака ЦС. Клинические особенности пациенток и исходные данные в обеих группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные параметры пациенток в группах I и II

Показатель	Группа I	Группа II	p
Возраст, лет	60,20±4,31	59,43±4,66	0,48
Рост, см	161,13±5,61	160,73±5,98	0,69
Вес, кг	89,23±13,71	83,72±13,55	0,25
Индекс массы тела, кг/м ²	38,92±18,02	36,89±18,45	0,27
Длительность ОА, лет	12,97±4,86	9,74±6,26	0,02
Рентгенологическая стадия по Келлгрену — Лоуренсу	II — 19 пациенток, III — 11 пациенток	II — 23 пациентки, III — 7 пациенток	0,13 0,06
Индекс функциональной активности по WOMAC	1385,30±365,83	1206,04±358,72	0,06
1	277,50±86,02	236,35±79,78	0,11
2	107,57±36,99	92,34±41,97	0,15
3	1000,27±263,86	874,90±261,56	0,05
Оценка по визуальной аналоговой шкале (в движении), мм	61,60±14,91	56,07±22,58	0,43
Оценка по опроснику DN4	5,97±1,24	5,35±0,93	0,04
Оценка по опроснику Pain DETECT	17,93±3,87	15,03±5,26	0,02
Оценка по визуальной аналоговой шкале (в покое), мм	5,87±1,55	6,28±1,98	0,11
Оценка по опроснику HADS-T	9,93±4,21	10,0±2,71	0,89
Оценка по опроснику HADS-D	7,80±3,88	8,17±2,30	0,66
Оценка по опроснику EQ-5D	0,29±0,31	0,26±0,30	0,71
Оценка по визуальной аналоговой шкале EQ-5D	45,50±14,34	43,82±15,06	0,81

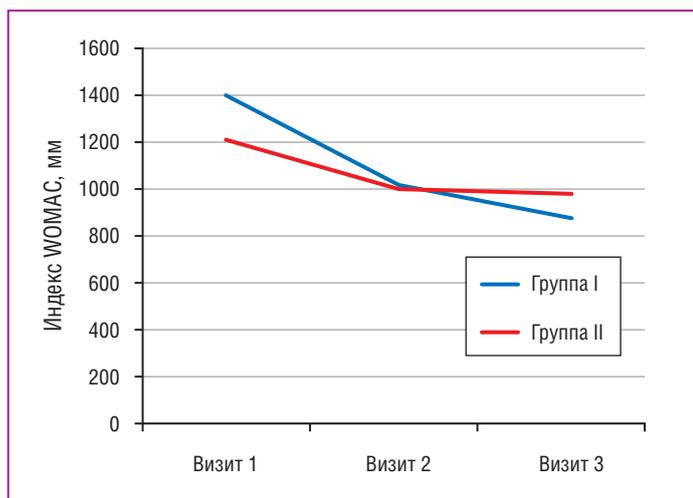


Рис. 1. Изменение функциональной активности (индекс WOMAC)

Статистически значимые различия между группами были выявлены по показателям длительности ОА, функциональной активности (WOMAC) и выраженности ЦС (DN4, Pain DETECT), которые статистически были выше в группе I. Это можно объяснить тем, что длительность заболевания является предиктором вовлечения ЦНС в патогенез хронической боли с возникновением ЦС и худшей функциональной активности пациенток [24].

Изменение функциональной активности (индекс WOMAC) между 3 визитами на фоне терапии в группе I носило достоверный характер: $1385,30 \pm 365,83$; $1034,70 \pm 402,37$; $886,64 \pm 456,31$ соответственно ($p=0,01$). В процентном соотношении улучшение показателей составило 35%. В группе II WOMAC изменился следующим образом: $1206,04 \pm 358,72$; $1016,45 \pm 428,52$; $976,55 \pm 408,02$ соответственно, однако статистически достоверное улучшение было между 1-м и 2-м визитами ($p=0,002$) в отличие от улучшения между 2-м и 3-м визитами ($p=0,49$). Процентное улучшение составило только 19% (рис. 1).

Сходную динамику имела выраженность боли по ВАШ (рис. 2).

Таким образом, у пациенток с ОА со смешанным характером боли, включающим воспалительные механизмы и ЦС, был показан более длительный и выраженный эффект комплексной терапии, направленной на оба механизма боли.

Показатели ЦС оценивались до начала терапии (визит 1) и через 42 дня (визит 3). Положительная динамика отмечалась в обеих группах. Показатели по DN4 (визит 1 и визит 3) в группе I составили $5,97 \pm 1,24$ и $2,97 \pm 1,83$ ($p=0,001$); по Pain DETECT — $17,93 \pm 3,87$ и $9,34 \pm 6,18$ ($p=0,001$); в группе II показатели по DN4 составили $5,35 \pm 0,93$ и $3,79 \pm 2,29$ ($p=0,001$); по Pain DETECT — $15,03 \pm 5,26$ и $12,24 \pm 6,29$ ($p=0,02$). Следует обратить внимание на то, что комплексная терапия с применением прегабалина оказала статистически более значимое положительное действие на выраженность ЦС по обоим опросникам: более высокие показатели в группе I свидетельствовали о большем снижении боли.

Обсуждение

Многие пациенты с хронической болью, включая хроническую боль в шее, тазовую боль, боль в нижней части спины, фибромиалгию, субакромиальный синдром, хрони-

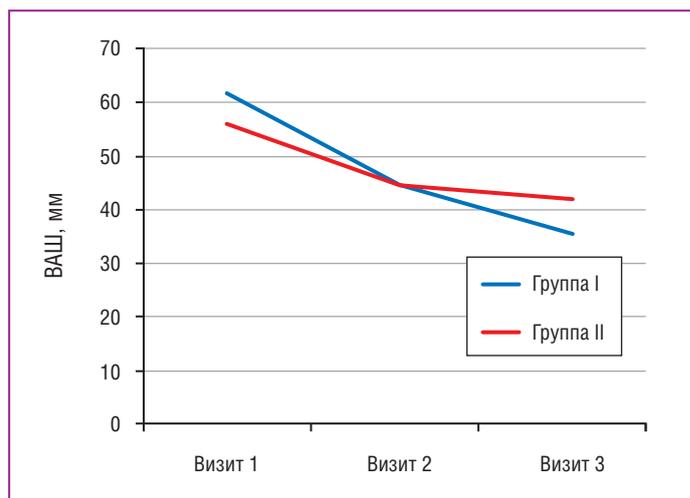


Рис. 2. Динамика показателей боли по ВАШ

ческую головную боль напряжения, хроническую мигрень, ревматоидный артрит, «теннисный локоть» и др., имеют признаки ЦС. ОА не является исключением [25].

При таком заболевании, как, например, фибромиалгия, когда источник боли отсутствует, ЦС может являться основной причиной развития болевого синдрома. Однако значительно чаще в клинической практике отмечаются overlap-синдромы, когда признаки воспалительной боли перекрываются болью, обусловленной ЦС. Таких пациентов со смешанным механизмом боли можно выделить и среди больных ОА [25]. Пациенты с ОА обычно имеют повреждение ткани (т. е. разрушение хряща и/или синовиит), стандартные радиологические данные демонстрируют нарушения, степень которых в некоторых случаях практически не связана с тяжестью боли, ее распространенностью или воспринимаемой степенью инвалидности [26]. В то же время имеются данные о важной роли ЦС в генезе боли при ОА [27–30], когда ЦС определяет ответ на лечение, что побуждает клиницистов выявлять симптомы ЦС.

В настоящее время основным клиническим инструментом для определения признаков ЦС являются опросники нейропатической боли. Эти опросники позволяют зафиксировать наличие и выраженность таких чувствительных феноменов, как онемение, жжение, покалывание, ползание мурашек, аллодиния и т. д. Если у пациента нет в настоящее время или в анамнезе признаков заболевания соматосенсорной нервной системы и эти чувствительные расстройства локализованы вне определенной анатомической зоны, обусловленной этим поражением (анатомически нелогичны), то это свидетельствует о ЦС.

Основываясь на субъективном описании боли и результатах исследования нейропатических шкал, например Pain DETECT, J.R. Hochman et al. (2010) [31], Dimitroulas et al. (2014) [32] сообщили, что около 30% пациентов жаловались на жжение, покалывание, онемение, отраженную боль и ее высокую интенсивность.

В недавно проведенном исследовании Е.Ф. Туровской показано, что признаки ЦС нервной системы были обнаружены у 37% пациентов с ОА [33]. Появление клинических признаков «нейропатической боли» у пациентов с ОА говорит о вовлечении наряду с воспалением в патогенез болевого синдрома центральных механизмов и ЦС.

Значение центральных механизмов в патогенезе болевого синдрома при ОА коленных суставов у 30% пациентов подтверждается эффективностью дулоксетина на фоне неэффективности плацебо [34].

Таким образом, при ОА со смешанным механизмом боли терапия должна включать НПВП и препараты, направленные на уменьшение импульсации из периферического источника боли (периферическая сенситизация), а также на усиление активности антиноцицептивных систем, — антидепрессанты и антиконвульсанты. НПВП способны уменьшать ноцицептивный вход. Ноцицептивные импульсы, поступающие с периферии, играют важную роль в клинической картине хронической боли, однако фармакологические средства периферического действия не способны уменьшить саму ЦС.

Нами было проведено сравнительное исследование эффективности комплексной терапии (прегабалин + НПВП) и монотерапии (НПВП) хронического болевого синдрома смешанного характера у больных ОА коленных суставов.

Для исследования с помощью нейропатического опросника DN4 были отобраны пациентки со смешанным характером боли. В соответствии с критериями включения/исключения в исследование отобраны только пациентки, набравшие более 4 баллов по DN4. Клиническое неврологическое исследование не выявило у участниц исследования патологии периферической или центральной нервной системы, способной объяснить возникновение нейропатической боли. В связи с этим наличие «нейропатических» дескрипторов боли, выявленных с помощью опросника DN4, было расценено как ЦС. Из пациентов с ОА коленных суставов случайным образом было сформировано 2 группы, в патогенезе хронического болевого синдрома у которых принимали участие два механизма: воспаление и ЦС.

Проведенное нами исследование терапии ОА со смешанным механизмом боли (воспалительная + ЦС) показало более выраженный и длительный эффект терапии, направленной на оба механизма, чем эффект противовоспалительной монотерапии. В группе, получавшей прегабалин и НПВП, отмечено стабильное и достоверно большее снижение интенсивности боли по ВАШ и более выраженное изменение функциональной активности по тесту WOMAC, чем в группе, получавшей монотерапию НПВП.

Данное исследование подтверждает необходимость определения признаков ЦС у пациентов с ОА коленных суставов и проведения комплексной механизм-направленной терапии, включающей НПВП и препараты центрального действия.

Литература

- Hochberg M.C., Hunter D.J., Felson D.T. Osteoarthritis // *Br Med J*. 2006. Vol. 332. P.640–642.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P.743–800.
- Hootman J.M., Helmick C.G. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations // *Arthritis rheum*. 2006. Vol. 54. P.226–229.
- Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. Vol. 21(9). P.1145–1153.
- Roy S., Meachim G. Chondrocyte ultrastructure in adult human articular cartilage // *Ann Rheum Dis*. 1968. Vol. 27. P.544–558.
- Алексеева Л.И. Остеоартроз. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. Москва. 2017. С.240–252 [Alekseeva L.I. Osteoarthritis. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya / pod red. akad. RAN E.L. Nasonova Moskva. 2017. S.240–252 (in Russian)].

- Felson D.T., Chaisson C.E., Hill C.L. et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis // *Ann Intern Med*. 2001. Vol. 134. P.541–549.
- Zhang Y., Nevitt M., Niu J. et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions and synovitis on magnetic resonance imaging // *Arthritis Rheumatol*. 2011. Vol. 63. P.691–699. DOI: 10.1002/art.30148.
- Eitner A., Pester J., Vogel F. et al. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus // *Pain*. 2017. Vol. 158. P.1743–1753. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000972.
- Barr A.J., Campbell M.T., Hopkinson D. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther*. 2015. Vol. 17. P.228. DOI: 10.1186/s13075-015-0735-x.
- Roemer F.W., Kassim Javaid M., Guermazi A. et al. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18. P.1269–1274.
- Kidd B.L. Osteoarthritis and joint pain // *Pain*. 2006. Vol. 123. P.6–9.
- Fitzcharles M.H., Almahrezi A., Shir Y. Pain: understanding and challenges for the rheumatologist // *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52. P.3685–3692.
- Ji R.R., Befort K., Brenner G.J., Woolf C.J. Erk MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity // *J. Neurosci*. 2002. Vol. 22. P.478–485.
- Schaible H.-G., Richter F., Ebersberger A. et al. Joint pain // *Exp. Brain Res*. 2009. Vol. 196. P.153–162. DOI: 10.1007/s00221-009-1782-9.
- Woolf C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain // *Pain*. 2011. Vol. 152. S2–S15.
- Ordeberg G. Evidence of sensitization to pain in human osteoarthritis in Pain in Osteoarthritis. ed. D.T. Felson and H.-G. Schaible. Hoboken: Wiley Blackwell. 2009. P.199–209.
- Smart K.M., Blake C., Staines A., Doody C. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with “nociceptive”, “peripheral neuropathic” and “central sensitisation” pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low back (±leg) pain // *Manual Ther*. 2012. Vol. 17. P.119–125.
- Schaible H.-G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2012. Vol. 14. P.549–556. DOI: 10.1007/s11926-012-0279-x.
- Suokas A.K., Walsh D.A., McWilliams D.F. et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 20. P.1075–1085. DOI: 10.1016/j.joca.2012.06.009.
- Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B. et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2010. Vol. 149. P.573–581. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.003.
- Neogi T., Frey-Law L., Scholz J. et al. Sensitivity and sensitization in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? // *Ann. Rheum. Dis*. 2015. Vol. 74. P.682–688. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204191.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain*. 2006. Vol. 10(4). P.287–333. Epub 2005 Aug 10. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Исследование эффективности прегабалина в терапии хронической боли у пациентов с остеоартрозом коленных суставов // *Терапевтический архив*. 2017. Т.89(12). С.81–85 [Filatova E.S., Turovskaya E.F., Alekseeva L.I. Issledovanie effektivnosti pregabalina v terapii khronicheskoy boli u pacientov s osteoartrozom kolennykh sustavov // *Terapevticheskij arxiv*. 2017. T.89(12). S.81–85 (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2017891281-85.
- Nijs Jo, Rafael Torres-Cueco, van Wilgen C. Paul et al. Applying Modern Pain Neuroscience in Clinical Practice: Criteria for the Classification of Central Sensitization Pain // *Pain Physician*. 2014. Vol. 17. P.447–457.
- Arendt-Nielsen L., Nie H., Laursen M.B. et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2010. Vol. 149. P.573–581.
- Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia // *Curr Rheumatol Rep*. 2011. Vol. 13. P.513–520.
- Страхов М.А., Загородний Н.В., Скороглядов А.В. и др. Особенности лечения и профилактики остеоартрита в молодом возрасте // *PMЖ*. 2016. No 8. С. 498–504 [Straxov M.A., Zagorodnij N.V., Skoroglyadov A.V. i dr. Osobennosti lecheniya i profilaktiki osteoartrita v molodom vozraste // *RMZh*. 2016. No 8. S. 498–504 (in Russian)].
- Lluch Girbes E., Nijs J., Torres Cueco R., López Cubas C. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization // *Phys Ther*. 2013. Vol. 93. P.842–851.
- Parks E.L., Geha P.Y., Baliki M.N. et al. Brain activity for chronic knee osteoarthritis: Dissociating evoked pain from spontaneous pain // *Eur J Pain*. 2011. Vol. 15. P.843.
- Hochman J.R., French M.R., Birmingham S.L., Hawker G.A. The nerve of osteoarthritis pain // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010. Vol. 62. P.1019–1023. DOI: 10.1002/acr.20142.
- Dimitroulas T., Duarte R.V., Behura A. et al. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment // *Semin. Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 44. P.145–154. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.011.
- Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе // *Научно-практическая ревматология*. 2014. №4(52). С.438–444 [Turovskaya E.F., Alekseeva L.I., Filatova E.G. Sovremennye predstavleniya o patogeneticheskikh mexanizmax boli pri osteoartroze // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014. №4(52). S.438–444 (in Russian)].
- Chappell A.S., Dessai D., Liu-Seifert H. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee // *Pain Pract*. 2011. Vol. 11. P.33–41.

Клинические аспекты применения гиалуроновой кислоты при патологии вращательной манжеты плеча

Профессор П.А. Шестерня, Д.В. Юрин

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

РЕЗЮМЕ

Боль в области плечевого сустава является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Клиницисту необходимо выделять наиболее частые формы поражения плеча: тендиниты/миозиты мышц вращательной манжеты, импиджмент-синдром, адгезивный капсулит, бурсит. Опыт применения гиалуронатов у этой категории больных весьма ограничен, клинические рекомендации и общепринятые подходы в лечении отсутствуют.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутрисуставного применения гиалуроната натрия при патологии вращательной манжеты плечевого сустава.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ 27 больных (11 мужчин и 16 женщин) с верифицированным диагнозом «импиджмент-синдром плеча». Пациенты, имевшие артрит плечевого сустава или предшествующую травму, разрыв вращательной манжеты или адгезивный капсулит, исключались. Средний возраст составил $52,8 \pm 10,5$ года. Все пациенты получали 3 внутрисуставные инъекции 2 мл 1% гиалуроната натрия в плечевой сустав еженедельно: 1-я группа — в виде монотерапии, 2-я группа получала дополнительно однократно инъекцию бетаметазона 7 мг/1 мл в субакромиальную сумку. В течение 2,5 мес. наблюдения оценивались: боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм); объем активных движений в суставе (градусы), потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Результаты исследования: исходно у пациентов 2-й группы интенсивность боли была выше ($84,3 \pm 8,6$) в сравнении с 1-й группой — $71,2 \pm 10,2$ ($p=0,004$) и меньше объем активных движений — $79,5 \pm 8,2$ и $88,5 \pm 11,8$ соответственно ($p=0,059$). Обе лечебные стратегии были высокоэффективны. В обеих группах не было различий через 6 и 10 нед.: боль по ВАШ — $24,6 \pm 7,6$ и $18,1 \pm 8,9$ ($p=0,194$), $18,2 \pm 8,2$ и $15,6 \pm 8,5$ ($p=0,527$); объем движений — $128,3 \pm 16,4$ и $139,2 \pm 9,2$ ($p=0,059$), $142,6 \pm 16,0$ и $145,2 \pm 8,7$ ($p=0,527$) соответственно. На фоне лечения гиалуроновой кислотой (ГК) отказались полностью от лечения или снизили дозировку НПВП 4 (22,2%) и 12 (66,7%) пациентов соответственно.

Заключение: внутрисуставное введение препаратов ГК — эффективный и безопасный метод в комплексном лечении патологии вращательной манжеты плеча. Составляющей применения ГК является отсутствие метаболических эффектов, что чрезвычайно важно для коморбидных пациентов.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, гиалуронат, вращательная манжета, импиджмент-синдром, плечо, Ферматрон.

Для цитирования: Шестерня П.А., Юрин Д.В. Клинические аспекты применения гиалуроновой кислоты при патологии вращательной манжеты плеча // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 87–90.

ABSTRACT

Clinical aspects in the treatment of rotator cuff disorders with hyaluronic acid

P.A. Shesternya, D.V. Yurin

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk

Pain in the shoulder region is one of the most common causes of health encounter. The clinician needs to identify the most common forms of shoulder lesions: tendinitis/myositis of the rotator cuff muscles, impingement-syndrome, adhesive capsulitis, bursitis. Experience with the use of hyaluronates in this category of patients is quite limited, clinical recommendations and generally accepted approaches to treatment are lacking.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of intra-articular injections of sodium hyaluronate in the rotator cuff disorders.

Patients and Methods: a retrospective analysis of 27 patients (11 men and 16 women) with verified diagnosis impingement-syndrome of the shoulder. Patients who had arthritis of the shoulder joint or previous injury, rotator cuff tear or adhesive capsulitis were excluded. The average age was 52.8 ± 10.5 years. All patients received three intra-articular injections of 2 ml — 1% sodium hyaluronate in the shoulder joint weekly: group 1 — monotherapy, group 2 — advanced single injection of betamethasone 7 mg/1 ml in the subacromial bursa. Within 2.5 months follow-up pain on a visual analogue scale (VAS); the active range of motion (ROM) and requirement of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were assessed.

Results: initially patients of group 2 had higher pain intensity in comparison with group 1 — 84.3 ± 8.6 vs 71.2 ± 10.2 ($p=0.004$) and lower ROM — 79.5 ± 8.2 vs 88.5 ± 11.8 ($p=0.059$), respectively. Both treatment strategies were high effective. Groups 1 and 2 did not differ after 6 and 10 weeks: pain scale were 24.6 ± 7.6 vs 18.1 ± 8.9 ($p=0,194$) and 18.2 ± 8.2 vs 15.6 ± 8.5 ($p=0,527$); range of motion — 128.3 ± 16.4 vs 139.2 ± 9.2 ($p=0.059$) and 142.6 ± 16.0 vs 145.2 ± 8.7 ($p=0.527$), respectively. There were 4 (22.2%) patients refused and 12 (66.7%) reduced dosage of NSAID in the group 1, received injection of hyaluronate only.

Conclusion: *intra-articular administration of sodium hyaluronate is an effective and safe treatment strategy of the rotator cuff disorders. An important component of the hyaluronate application is the lack of metabolic effects, which is extremely important for comorbid patients.*

Key words: *hyaluronic acid, hyaluronate, rotator cuff, impingement-syndrome, shoulder, Fermatron.*

For citation: *Shesternya P.A., Yurin D.V. Clinical aspects in the treatment of rotator cuff disorders with hyaluronic acid // RMJ. 2018. № 12(II). P. 87–90.*

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) в лечении остеоартрита коленного сустава доказана, достаточно конкретно определена их роль в обновленном алгоритме ведения больных с данной патологией — ESCO, 2016 [1]. Однако, несмотря на широкое использование ГК в клинической практике, до настоящего времени очень многие вопросы остаются нерешенными. За последние два десятилетия в значительной мере изменилась концепция вязко-эластической защиты (viscosupplementation concept), основывавшейся на физико-химических свойствах ГК в поддержании гомеостаза при ее внутрисуставном введении. В последующем было убедительно доказано, что противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффекты являются более значимыми в отдаленных результатах лечения с применением ГК [2, 3].

Положительное влияние ГК на широкий спектр биологических процессов послужило основанием для использования ГК не только внутрисуставно (преимущественно в крупные суставы), но и околосухожильно. Механизм действия в этом случае, конечно же, не может быть объяснен механической «смазкой». Вероятно, экзогенный гиалуронат или продукты его биодegradации усиливают синтез протеогликанов, составляющих основу скользящей выстилки перитендона, и тем самым улучшают биомеханические свойства сухожилия [4]. Рациональность применения экзогенной ГК в лечении различной патологии мягких тканей активно обсуждается медицинским сообществом.

Боль в области плечевого сустава является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Эта чрезвычайно неоднородная группа пациентов представляет для врача-травматолога/ревматолога существенную проблему дифференциальной диагностики и выбора лечебной стратегии. Не более 5% от числа обратившихся имеют остеоартрит плечевого сустава, у подавляющего большинства отмечается патология мягких тканей [5]. От общего числа пациентов с жалобой на боль в плече 36% составляют пациенты с импиджмент-синдромом плеча [6].

Использовавшийся длительное время термин «периартрит», предложенный S. Duplay в 1872 г. и объединявший патологию различных анатомических образований в области плеча, абсолютно неприемлем, поскольку является не чем иным, как «мусорной корзиной» [7]. Клиницисту необходимо выделять наиболее частые формы поражения плеча: тендиниты/миозиты мышц вращательной манжеты, импиджмент-синдром, адгезивный капсулит, бурсит.

Опыт применения гиалуронатов у этой категории больных весьма ограничен, клинические рекомендации и общепринятые подходы в лечении отсутствуют. Оценка эффективности лечения лимитируется несколькими чрезвычайно важными аспектами: верификацией диагноза (поражение конкретного анатомического образования); способом применения — в плечевой сустав, субакромиальную сумку, околосухожильно; использованием визуализации инъек-

ции (ультразвукового (УЗ) контроля); высоким уровнем плацебо-эффекта процедуры.

Накопленный опыт позволяет несколько сузить возможные показания для использования ГК при патологии плечевого сустава. В частности, нецелесообразность применения ГК при адгезивном капсулите плечевого сустава убедительно продемонстрирована в метаанализе четырех рандомизированных клинических исследований, включавших в общей сложности 273 больных [8]. В то же время при поражении вращательной манжеты использование ГК патогенетически обосновано [9]. В работах *in vitro* выявлено влияние ГК на процессы пролиферации, апоптоза, экспрессии коллагена I/III типа, ингибирование провоспалительных цитокинов и простагландина E2 [10, 11].

Целью нашего исследования был ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения гиалуроната внутрисуставно при патологии вращательной манжеты плечевого сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ больных с диагнозом «импиджмент-синдром плеча», получавших лечение в «Профессорской клинике» КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого в период 2014–2017 гг. Критериями исключения были: артрит плечевого сустава в анамнезе; предшествующая травма; наличие признаков разрыва вращательной манжеты; адгезивный капсулит плеча. Были проанализированы данные 27 пациентов в возрасте от 36 до 77 лет (табл. 1).

Средний возраст пациентов составил $52,8 \pm 10,5$ года, среди больных преобладали женщины (59,3%), что согласуется с данными других работ. Обращает на себя внимание высокая коморбидность: каждый четвертый пациент страдал сахарным диабетом (25,9%) и ишемической болезнью сердца (22,2%), чуть менее половины — гипертониче-

Таблица 1. Характеристика больных

Параметр	Мужчины	Женщины	Всего
Количество, абс. (%)	11 (40,7)	16 (59,3)	27 (100)
Возраст, М±σ, лет	48,4±9,1	55,7±10,6	52,8±10,5
Сахарный диабет, абс. (%)	1 (9,1)	6 (37,5)	7 (25,9)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	4 (36,4)	8 (50,0)	12 (44,4)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25), абс. (%)	6 (54,6)	11 (68,9)	17 (62,9)
Ожирение (ИМТ ≥30), абс. (%)	3 (27,3)	6 (37,6)	9 (33,3)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	2 (18,2)	4 (25,0)	2 (22,2)
Боль по ВАШ, М±σ, мм	78,4±11,6	73,7±11,3	75,6±11,4

Примечание. ИМТ — индекс массы тела

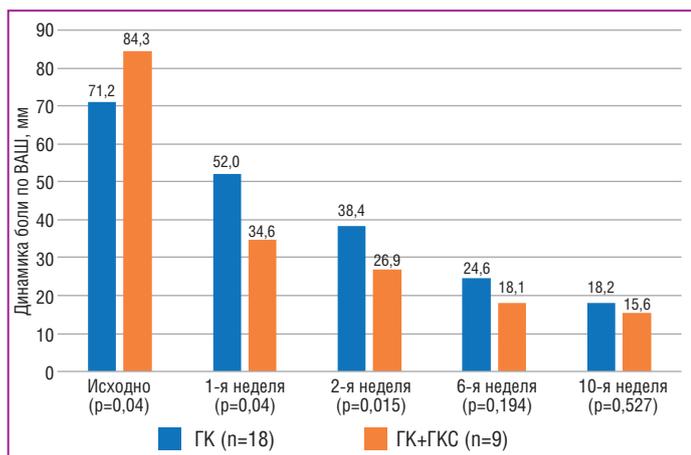


Рис. 1. Динамика боли в группах исследования на фоне терапии

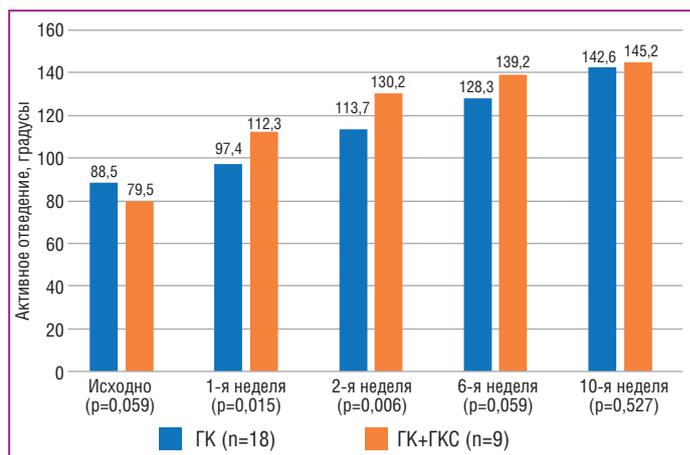


Рис. 2. Объем движений в плечевом суставе (активное отведение во фронтальной плоскости) в группах исследования на фоне терапии

ской болезнью (44,4%), две трети — имели избыточную массу тела (62,9%).

Верификация диагноза осуществлялась с помощью физического обследования с проведением функциональных тестов (болезненной дуги Дауборна, Нира, Хоукенса, резистивных активных движений), УЗ-исследования плечевого сустава (Vivid S5, GE), при необходимости — магнитно-резонансной томографии (BRIVO MR355, GE).

Курс лечения включал 3 еженедельные инъекции 2 мл 1% гиалуроната натрия (Ферматрон™) в плечевой сустав под УЗ-контролем 21G (0,8×40 мм), использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) топически и системно, ежедневный комплекс лечебной физкультуры, часть пациентов по показаниям получала однократно в первый день лечения инъекцию бетаметазона 7 мг/1 мл в субакромиальную или поддельтовидную сумку.

У всех пациентов исходно, на фоне лечения (через 1 и 2 нед.) и через 1 и 2 мес. после завершения лечения (6 и 10 нед.) оценивались: интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–100 мм; объем активных движений в плечевом суставе (отведение во фронтальной плоскости) с использованием гониометра; потребность в НПВП.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версия 21.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных — в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее раз использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий по количественным признакам проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна — Уитни. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом цели проведенного анализа все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала курс внутрисуставных инъекций ГК; 2-я — в первый день курса ГК дополнительно получила инъекцию глюкокорти-

костероида (ГКС) в субакромиальную или поддельтовидную сумку. В остальном пациенты обеих групп получали стандартное лечение, описанное выше. Исходно больные 2-й группы имели более высокие значения боли по ВАШ ($84,3 \pm 8,6$) в сравнении с 1-й группой ($71,2 \pm 10,2$) ($p = 0,004$). Совершенно ожидаемо во 2-й группе после инъекции ГКС отмечалось выраженное и быстрое снижение интенсивности боли. Однако через месяц после завершения курса внутрисуставных инъекций ГК (через 6 нед. от начала лечения) статистически значимых различий между группами уже не было. Сопоставимыми группы между собой оставались и через 2 мес. после завершения лечения (рис. 1). При этом в обеих группах снижение боли было статистически значимым. Категорически важным обстоятельством является наличие у пациента клинически значимых сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца). Лишь трое коморбидных пациентов получали инъекцию ГКС.

Объем активных движений, лимитированных болью (угол отведения плеча во фронтальной плоскости в градусах), был ниже во 2-й группе ($79,5 \pm 8,2$), чем в 1-й группе ($88,5 \pm 11,8$), однако различия были на уровне статистической значимости ($p = 0,059$). Динамика подвижности в пораженном суставе коррелировала с болью. У пациентов, получивших инъекцию ГКС, отмечалась быстрая положительная динамика уже через неделю. Однако через 6 нед. после начала лечения статистически значимые различия между группами нивелировались, а еще через месяц результаты были идентичными (рис. 2).

Потребность в пероральном приеме НПВП является важной составляющей оценки эффективности лечения. В целом в течение периода наблюдения 24 из 27 пациентов отказались полностью от приема НПВП (6) или снизили суточную дозировку (18). Среди больных, получавших только курс внутрисуставных инъекций ГК, количество отказавшихся и снизивших суточную дозировку НПВП составило 4 (22,2%) и 12 (66,7%) соответственно.

Нежелательных реакций, в т. ч. постинъекционных, не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее полный анализ более чем двух десятков лечебных стратегий, предложенных для лечения импиджмент-синдрома плеча, проведенный по строгим пра-

вилам проведения метаанализов PRISMA, опубликован Dong W. et al. (2016). Общее количество больных, включенных в 33 рандомизированных клинических исследования, составило 2300. Среди неоперативных стратегий лечения были представлены как широко распространенные: кинезо-, лазеро- и магнитотерапия, инъекции ГК и ГКС, обогащенной тромбоцитами плазмы, НПВП, ударно-волновая терапия, так и менее значимые: акупунктура, мануальная терапия и др. В работе убедительно доказана главенствующая роль лечебной физкультуры, а инъекции ГК должны рассматриваться в качестве дополнения к программам физической реабилитации [12].

При этом специальные комплексы упражнений для плечевого пояса значительно эффективней традиционной лечебной физкультуры. Локальные инъекции ГКС являются своеобразной скорой помощью, оказывая быстрый противовоспалительный эффект, но не улучшая отдаленных исходов [13]. При этом в обоих метаанализах говорится о невысокой статистической мощности доказательств в отношении большинства используемых лечебных методик и необходимости индивидуального подхода в лечении каждого пациента.

Именно метаболическая «инертность» ГК должна учитываться при наличии у пациента клинически значимой сопутствующей патологии. Так, в работе Micu M.C. et al. (2016) был продемонстрирован сопоставимый эффект в снижении боли и увеличении объема движений в плечевом суставе от курса инъекций ГК в сравнении с ГКС через 2 мес. Ожидается эффект ГКС был более быстрым, но в течение пяти дней после введения бетаметазона в поддельтовидную бурсу у пациентов отмечались пиковый подъем АД и гипергликемия [14]. По нашему мнению, применение ГК обладает несомненными преимуществами у больных гипертонической болезнью, сахарным диабетом, глаукомой, имеющих тяжелые формы ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности.

Другим чрезвычайно важным аспектом является молекулярная масса ГК. Согласно современной концепции гиалуроната с невысокой молекулярной массой имеют преимущества в плане структурно-модифицирующего эффекта (стимуляции синтеза эндогенной ГК) перед высокомолекулярными и, особенно, сшитыми ГК. В работе Osti L. et al. (2015) препараты ГК с молекулярной массой (500–730, 1000, 1600 и 2200 кДа) оказывали сопоставимое влияние на процессы пролиферации, апоптоза, экспрессии коллагена I/III типа в культуре теноцитов [10].

Нами найдено единственное опубликованное исследование препарата Ферматрон™, посвященное данной тематике. Исследование выполнено у пациентов с патологией вращательной манжеты с рандомизацией и плацебо-контролем: 20 больных еженедельно получили 3 инъекции 20 мг (2 мл) гиалуроната в субакромиальную сумку и 20 пациентов — инъекции 0,9% раствора NaCl в том же режиме [15]. В течение 3-х недель наблюдения у больных, получавших ГК, статистически значимое снижение интенсивности боли отмечалось после первой же инъекции и продолжалось в течение всего периода наблюдения. Постинъекционных реакций, как и в нашей работе, выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск оптимального использования ГК в лечении различных заболеваний костно-мышечной системы продолжается. Ограничением представленной работы являются небольшое количество наблюдений и ретроспективный анализ полученных данных. Внутрисуставное введение препаратов ГК — эффективный и безопасный метод в комплексном лечении патологии вращательной манжеты плеча. Важной составляющей применения ГК является отсутствие метаболических эффектов, что чрезвычайно важно для коморбидных пациентов.

Литература

1. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis — from evidence-based medicine to the real-life setting // *Semin Arthritis Rheum*. 2016. Vol.45(4 Suppl). S.3–11. DOI:10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
2. Олюнин Ю.А. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний // *Современная ревматология*. 2015. Т.9(1). С.78–83 [Olyunin Yu.A. Vnutrisustavnye in'ekcii lekarstvennykh preparatov v kompleksnom lechenii revmaticheskikh zabolevanij // *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015. Vol.9(1). P.78–83 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-78-83.
3. Теплякова О.В. О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов // *Современная ревматология*. 2016. Т.10(4). С.92–96 [Teplyakova O.V. O meste preparatov gialuronovoy kisloty u pacientov s razny'mi fenotipami osteoartrita kolennykh sustavov // *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016. Vol.10(4). P.92–96 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-92-96.
4. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Ермакова Ю.А. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околоуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 2. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения // *Современная ревматология*. 2015. Т.9(3). С.33–42 [Karateev A.E., Karateev D.E., Ermakova Yu.A. «Malaya revmatologiya»: nesistemnaya revmaticheskaya patologiya okolosustavnykh myagkikh tkanej verkhney konechnosti. Chast' 2. Medikamentozye i nemedikamentozye metody lecheniya // *Sovremennaya Revmatologiya Journal*. 2015. Vol.9(3). P.33–42 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-3-33-42.
5. Thomas M., Bidwai A., Rangan A. et al. Glenohumeral osteoarthritis // *Shoulder and Elbow*. 2016. Vol.8(3). P.203–214. DOI:10.1177/1758573216644183.
6. Juel N.G., Natvig B. Shoulder diagnoses in secondary care, a one year cohort // *BMC Musculoskelet Disord*. 2014. Vol.15. P.89. DOI: 10.1186/1471-2474-15-89.
7. Хитров Н.А. Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение // *PMЖ*. 2017. Т.25(3). С.177–184 [Khitrov N.A. Paraartikulyarnye tkani: varyanty porazheniya i ix lechenie // *RMJ*. 2017. Vol. 25(3). P.177–184 (in Russian)].
8. Lee L.C., Lieu F.K., Lee H.L., Tung T.H. Effectiveness of hyaluronic acid administration in treating adhesive capsulitis of the shoulder: a systematic review of randomized controlled trials // *BioMed Research International*. 2015. Vol.2015. DOI:10.1155/2015/314120.
9. Tajana M.S., Murena L., Valli F. et al. Correlations between biochemical markers in the synovial fluid and severity of rotator cuff disease // *Musculoskelet Surg*. 2009. Vol.93(Suppl 1). P.41. DOI:10.1007/s12306-009-0004-8.
10. Osti L., Berardocco M., Di Giacomo V. et al. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: comparative study of four different hyaluronic acid preparations by molecular weight // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015. Vol.16. P.284. DOI:10.1186/s12891-015-0735-7.
11. Mitsui Y., Gotoh M., Nakama K. et al. Hyaluronic acid inhibits mRNA expression of proinflammatory cytokines and cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 production via CD44 in interleukin-1-stimulated subacromial synovial fibroblasts from patients with rotator cuff disease // *J Orthop Res*. 2008. Vol.26. P.1032–1037. DOI:10.1002/jor.20558.
12. Dong W., Goost H., Lin X.B. et al. Treatments for shoulder impingement syndrome. A PRISMA systematic review and network meta-analysis // *Medicine*. 2015. Vol. 94(10). P.e510. DOI:10.1097/MD.0000000000000510.
13. Steuri R., Sattelmayer M., Elsig S. et al. Effectiveness of conservative interventions including exercise, manual therapy and medical management in adults with shoulder impingement: a systematic review and meta-analysis of RCTs // *British Journal of Sports Medicine*. 2017. Vol.51(18). P.1340–1347. DOI:10.1136/bjsports-2016-096515.
14. Micu M.C., Salca A., Dogaru G.B. Corticosteroid versus viscosupplementation agents periarthral shoulder injection-short term efficacy and security profile — pilot study // *Balneo Research Journal*. 2016. Vol. 7(1). P.17–22. DOI:10.12680/balneo.2016.115.
15. Moghtaderi A., Sajadiyeh S., Khosrawi S., Dehghan F., Bateni V. Effect of subacromial sodium hyaluronate injection on rotator cuff disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial // *Advanced Biomedical Research*. 2013. Vol. 2(4). P.1–5. DOI:10.4103/2277-9175.122517.

Ферматрон®

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЭКСПЕРТНОЕ
РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА

Ферматрон® абсолютно идентичен синовиальной жидкости. Представляет 4-е поколение препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения.

Производится в Великобритании, гарантирует безупречное качество. Обладает высоким профилем безопасности.

- Препарат нового поколения, получен методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi*
- Стерилизован методом микромембранной фильтрации
- Стабилизирован фосфатным буфером, сохраняет в синовиальной жидкости постоянный pH 7,4
- Поддерживает метаболические, барьерные и протекторные свойства синовиальной жидкости
- Стимулирует клетки синовии, активирует синтез эндогенного гиалуронана
- Блокирует разрушение хряща, поддерживает гомеостаз в суставном матриксе

Рег. номер: ФСЗ 2010/08749



Ферматрон® 1% – 2 мл
ММ = 1 млн дальтон
3-5 инъекций на курс
продолжительность лечения
3-5 недель



Ферматрон® Плюс 1,5% – 2 мл
ММ = 2 млн дальтон
2-3 инъекции на курс
продолжительность лечения
2-3 недели



Ферматрон® С 2,3% – 3 мл
Cross-linked
1 инъекция на курс

Иммунологические исследования в ревматологической клинике. Путь длиной в семь десятилетий

К.м.н. М.В. Головизнин¹, д.м.н. В.Т. Тимофеев², Н.С. Лахонина¹, к.м.н. Ю.Р. Булдакова¹

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

С момента появления «неинфекционной иммунологии» системные заболевания соединительной ткани стали важной моделью в изучении иммунных нарушений, а иммунологические методы лабораторной диагностики вошли в клиническую медицину. Именно в ревматологии зародилось понятие «иммуномодулирующая терапия». В то же время взрывное развитие иммунологии привело к значительным диспропорциям в морфофункциональном подходе к болезни и крену в сторону исследования иммунной периферии (иммунных клеток и их продуктов) в ущерб изучению центральных органов иммунитета (в данном случае тимусу). При этом фундаментальная иммунология все громче говорит о ведущей роли вилочковой железы и процессов, происходящих в ней, в патогенезе иммунопатологии взрослых, включающей в себя аутоиммунную патологию. За последние 30–40 лет клиническая иммунология три раза полностью обновляла комплекс исследовательских методик и диагностических подходов, что значительно усложняло контакт между иммунологами и клиницистами. Появление таргетной терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов в ревматологии вновь актуализирует применение иммунологических методов в клинике и ставит новые задачи перед иммунологами и клиницистами.

Ключевые слова: иммунная система, ревматология, аутоантитела, тимус, таргетная терапия, иммунограмма.

Для цитирования: Головизнин М.В., Тимофеев В.Т., Лахонина Н.С., Булдакова Ю.Р. Иммунологические исследования в ревматологической клинике. Путь длиной в семь десятилетий // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 92–98.

ABSTRACT

The immunological studies in rheumatology. Seven-decade journey
M.V. Goloviznin¹, V.T. Timofeev², N.S. Lakhonina¹, Yu.R. Buldakova¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Since the formation «non-infectious immunology», systemic connective tissue diseases became an important model for immune disorders study and laboratory immunological methods were included in clinical rheumatology practice. Rheumatology was the place of the origin of «immunomodulating therapy» concept. At the same time, the «explosive development» of immunology last decades led to significant disproportions in the morphofunctional approach to the disease and produced the «declination» towards the immune periphery (immune cells and their products) and some disregard of central organs of immunity (thymus). Over the past 30–40 years, clinical immunology three times has completely updated the complex of research methods and approaches. Such situation greatly complicated the contact between immunologists and clinicians. The emergence of «targeted» therapy with genetically engineered biological means in rheumatology again actualizes the use of immunological methods in the clinic and poses new challenges to immunologists and clinicians.

Key words: immune system, rheumatology, autoantibodies, thymus, targeted therapy, immunogram.

For citation: Goloviznin M.V., Timofeev V.T., Lakhonina N.S., Buldakova Yu.R. The immunological studies in rheumatology. Seven-decade journey // RMJ. 2018. № 12(II). P. 92–98.

ВВЕДЕНИЕ

В 1948 г. Гарри Роуз и соавт. опубликовали результаты исследований, показавшие, что сыворотка крови больных ревматоидным артритом (РА) вызывает значимую агглютинацию сенсibilизированных эритроцитов барана по сравнению с несенсибилизированными. Тем самым было подтверждено предположение, сделанное ранее Э. Ваалером, о наличии в сыворотке крови ревматоидного фактора — белкового агглютинина, как впоследствии оказалось, антитела класса IgM, тропного к иммуногло-

булину G, экспрессированному на эритроцитах [1]. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение реакции Ваалера — Роуза было по-настоящему оценено лишь на рубеже 1950–1960-х гг., когда «нутриционная теория» патогенеза заболеваний соединительной ткани (ЗСТ) стала уступать место теориям аутоиммунитета и системного воспаления. Вместе с тем открытие ревматоидного фактора стало одной из тропинок, по которым в клиническую медицину пришла «неинфекционная иммунология», давшая начало учению о трансплантации, аллергии, аутоиммунитете,

иммуноонкологии и т. д. Системные ЗСТ стали наиболее изучаемой моделью в клинической иммунологии, во многом обусловили ее беспрецедентную динамику и выход на лидирующие позиции современной медицины. Вместе с тем такое взрывное развитие медицинской иммунологии имело и обратную сторону в виде накопления диспропорций и перекосов морфофункционального подхода к изучению иммунной системы, таких, например, как растущий разрыв между клиникой и лабораторными исследованиями, о котором мы скажем далее.

АУТОАНТИТЕЛА В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗСТ

Более 50 лет назад иммунологические методы в ревматологии позволили идентифицировать целый спектр различных аутоантител, сформулировать само понятие аутоиммунитета и очертить круг аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Позже наблюдение за механизмами аутоантителогенеза поставило на повестку дня тестирование клеточного иммунитета. Обнаружение в сыворотке крови больных ЗСТ аутоантител различной специфичности имеет порой решающее диагностическое значение для подтверждения нозологической формы, опре-

Таблица 1. Диагностическое и патогенетическое значение аутоантител

Аутоантитела	Диагностическое и патогенетическое значение
Аутоантитела к двухцепочечной ДНК (анти-ds-ДНК)	Являются наиболее специфичным маркером для СКВ. При эффективной терапии титр этих антител значительно снижается. С помощью ИФА у здоровых лиц анти-ds-ДНК выявляются в 2,5% случаев, при СКВ — в 40–70%, при лекарственной волчанке не выявляются, а при РА, ЮРА, системной склеродермии, болезни Шегрена определяются в 4–17% случаев
Аутоантитела к одноцепочечной ДНК (анти-ss-ДНК)	Неспецифичны по отношению к определенным заболеваниям, присутствуя в организме при СКВ, заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, склеродермии и синдроме Шегрена
Аутоантитела к экстрагируемому ядерному антигену Sm	Встречаются в 10–30% случаев при СКВ. Негативные результаты не исключают наличия СКВ. Клиническими признаками, связанными с присутствием Sm-антител, являются агрессивное течение заболевания, поражение ЦНС, волчаночные психозы и относительная сохранность функции почек
Аутоантитела к гистонам	Представляют собой одну из разновидностей антиядерных антител и определяются в основном при СКВ, являясь ее ранними маркерами. Выявляются у 80% больных СКВ, а также у больных первичным билиарным циррозом, РА (в 15–50%) и склеродермией. Часто определяются у пациентов с лекарственной красной волчанкой после приема таких лекарств, как гидралазин и прокаиамид. Однако у таких больных отсутствуют антитела к ds-ДНК
Антитела к нуклеосомам	Обнаруживаются при СКВ со специфичностью, близкой к 100%. Нередко свидетельствуют о поражении почек (люпус-нефрите)
Антитела к рибосомальным белкам Р	Специфичны для СКВ. Встречаются у 10–20% больных с СКВ. Они взаимодействуют с фосфоропотеинами рибосом и встречаются преимущественно у больных СКВ с поражением центральной нервной системы, почек и печени. Их обнаружение специфично для СКВ, протекающей с волчаночным психозом
Антитела к антигенам митохондрий AMA-2	Антитела к антигенам митохондрий М-2, расположенным на внутренней мембране органеллы. Характерны для первичного билиарного цирроза печени. Также могут быть обнаружены при других заболеваниях печени (30%) и при прогрессирующем системном склерозе (7–25%)
Антитела к рибонуклеопротеиду	Выявляются у 100% больных со смешанным заболеванием соединительной ткани (синдромом Шарпа) и почти у половины больных СКВ. Титр антител коррелирует с клинической активностью заболевания
Антитела к центромерам	Обнаруживаются при ограниченной форме склеродермии, при CREST-синдроме (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, телеангиоэктазии) у 70–90% пациентов. Их наличие указывает на благоприятный прогноз заболевания, низкую вероятность поражения внутренних органов
Антитела к цитоплазматическому антигену Jo-1 (к гистидин-тРНК-синтетазе)	Обнаруживаются у 25–35% больных дерматомиозитом. Часто связаны с системными проявлениями: легочным фиброзом и синдромом Рейно
Аутоантитела к нативному ядерному антигену SS-A	Наиболее часто определяются у пациентов с синдромом Шегрена (40–80% случаев), при СКВ (30–40%) и при первичном билиарном циррозе (20%), практически в 100% случаев красной волчанки у новорожденных. Обычно встречаются в популяции больных СКВ с выраженной симптоматикой фотосенситивных кожных проявлений
Аутоантитела к Ro-52	Выявляются при различных аутоиммунных заболеваниях, но наиболее характерны для СКВ и синдрома Шегрена
Аутоантитела к SS-B	Находят почти исключительно у женщин (29:1) при синдроме Шегрена (40–80%), но также при диссеминированной красной волчанке (10–20%). При синдроме Шегрена в основном встречается комбинация антител к SS-A и SS-B
Аутоантитела к Scl-70	Антисклеродермальные антитела (антитела к топоизомеразе) выявляются при диффузной и, реже, при ограниченной форме системной склеродермии, CREST-синдроме. Они высокоспецифичны для склеродермии и являются плохим прогностическим признаком относительно развития легочного фиброза
Аутоантитела к Pm-Scl	Обнаруживаются у 50–70% пациентов с комбинацией симптомов полимиозита, дерматомиозита и склеродермии. Распространенность составляет 3% при склеродермии (диффузная форма) и 8% при дерматомиозите и полимиозите
Ревматоидный фактор (РФ)	Определяется у 75–80% больных ревматоидным артритом, кроме того, обнаруживается при синдроме Шегрена, склеродермии, дерматомиозите, гипергаммаглобулинемиях, В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. По своей природе ревматоидный фактор — это антитела против Fc-фрагментов IgG. Чаще (до 90% случаев) эти антитела относятся к IgM, но встречаются и IgG-, IgA- и IgE-антитела
Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ЦЦП)	Показано, что антитела к линейному синтетическому пептиду, содержащему необычную аминокислоту цитрулин, присутствуют в 79% сывороток от больных РА со специфичностью для РА 97% и обнаруживаются на очень ранней стадии РА. Кроме того, тест позволяет дифференцировать эрозивную и неэрозивную формы РА. У анти-ЦЦП-положительных пациентов отмечается большая степень повреждения хряща по сравнению с анти-ЦЦП-отрицательными пациентами. Прогностическая ценность метода возрастает, если его используют в комбинации с РФ. Этот тест позволяет дифференцировать РА с другими заболеваниями соединительной ткани

Примечание. ИФА — иммуноферментный анализ, СКВ — системная красная волчанка, РА — ревматоидный артрит, ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит, ЦНС — центральная нервная система

деления активности воспаления и оценки прогноза болезни. Аутоантитела направлены против аутоантигенов — нормальных компонентов клеток и тканей, которые могут локализоваться внутриклеточно, на клеточной поверхности или экстракцеллюлярно. Наиболее обширная группа АИЗ ассоциируется с аутоантителами к внутриклеточным аутоантигенам, субстратом которых являются ядра клеток, ферменты цитоплазмы, рибосомы, ферменты цитохрома Р450, митохондрии, лизосомы. Аутоантитела к внутриклеточным компонентам ядра клетки определяются как антинуклеарные антитела. Они не обладают органоспецифичностью и направлены против антигенов ядер клеток, представленных во всех тканях и органах. Различные аутоантитела при АИЗ реагируют с разными структурами ядра клетки, что характеризует специфику этих аутоантител и определяет их применение в качестве диагностических маркеров. Одновременная идентификация аутоантител к ядерным и цитоплазматическим антигенам позволяет проводить дифференциальную диагностику аутоиммунной патологии (табл. 1).

Хотя аутоантитела характеризуют системную аутоиммунную реакцию организма в целом и чаще всего не являются строго специфичными для одного конкретного ЗСТ, их наличие позволяет провести дифференциальную диагностику в первую очередь с системными воспалительными заболеваниями инфекционной природы. Открытие аутоантител стимулировало углубление изучения иммунных реакций в клинике и поставило на повестку дня понятие базисной иммуномодулирующей терапии, которая зародилась именно в ревматологии как метод лечения ЗСТ. Пути развития иммуномодулирующей терапии в ревматологии имели немало парадоксов, проб и ошибок. Такие антиревматоидные модифицирующие течение болезни препараты, как далагил, сульфасалазин, пеницилламин, внедренные в клинику в середине XX в., изначально считались этиотропными на основании устаревших и отвергнутых ныне представлений об инфекционной (бактериальной или паразитарной) природе РА. Тем не менее они продемонстрировали значимый клинический эффект и снижение уровня аутоантител на фоне терапии. В то же самое время «научно обоснованное» с теоретической точки зрения применение гормонов тимуса в ревматологической клинике на практике оказалось намного менее

успешным. Наконец, последние полтора десятилетия ознаменовались появлением избирательной (таргетной) иммунотерапии, о которой речь пойдет ниже.

ТИМУС В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ. ОРГАН, КОТОРЫЙ ДОЛГОЕ ВРЕМЯ НЕ ЗАМЕЧАЛИ

Установление центральной роли тимуса в становлении клеточной системы иммунитета в середине прошлого века пробудило большой интерес к вилочковой железе со стороны врачей разных специальностей, включая ревматологов. Уже в 1970–1980-е гг. появилась возможность сгруппировать целый ряд заболеваний и синдромов, при которых обнаруживались те или иные морфологические изменения в вилочковой железе (табл. 2). Как оказалось, аутоиммунные и ревматические болезни занимают в этой группе одно из ведущих мест.

Если в педиатрической практике «клиническая тимология» стала формироваться в рамках проблемы первичных иммунодефицитов, то у взрослых, как видно из таблицы 2, на первый план выступила тимомегалия и опухоли тимуса (тимомы). Тимомы взрослых не менее чем в 40% случаев сочетаются с АИЗ, из которых на первом месте стоит тяжелая миастения — неврологическое АИЗ, связанное с выработкой аутоантител к холинорецепторам. Примерно у 30% больных тимомой выявляется миастения, у 23% — РА в сочетании с синдромом Шегрена или без него. СКВ, кожные аутоиммунные и аутовоспалительные болезни (пузырчатка, пемфигоид, красный плоский лишай, кожно-слизистый кандидоз) выявляются примерно у 20% больных тимомой, гипогаммаглобулинемия — у 6%. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона в сочетании с тимомой представлены в литературных публикациях в виде описания клинических случаев. Вышеуказанные данные позволяют утверждать, что системные ЗСТ при тимомах нередко проявляются в виде «микстов» — сочетаний нескольких аутоиммунных синдромов. Напротив, прицельное морфологическое исследование тимуса при АИЗ почти всегда выявляло те или иные отклонения от нормы.

В этой связи логично полагать, что для морфофункциональной оценки тимуса *in vivo* необходим комплексный подход, который, наряду с лабораторным тестирова-

Таблица 2. Тимус-ассоциированные заболевания и синдромы

Патоморфология тимуса		Ассоциированные заболевания и синдромы
Врожденная гипоплазия		Первичные иммунодефициты: ретикулярная дизгенезия, синдром Ди Джорджи, синдром Луи-Бар, синдром Незелюффа и др.
Инволюция тимуса	возрастная	Иммунодефицит, связанный со старением
	акцидентальная	Приобретенный иммунодефицит, связанный со стрессом, инфекцией, токсическим или радиационным воздействием
Тимомегалия		Тимико-лимфатический статус, недостаточность коры надпочечников
Опухоль	тимомы (с минимальной атипией эпителиальных клеток или без таковой)	Гипергаммаглобулинемическая пурпура, миастения, ревматоидный артрит, кожно-слизистый кандидоз, пемфигоид, СКВ, синдром Гуда
	рак (с выраженной атипией эпителиальных клеток)	Дерматомиозит, неспецифический язвенный колит, миастения, идиопатическая тромбоцитопения, апластическая и пернициозная анемия, лейкопения
	киста тимуса	Саркоидоз, лимфогранулематоз, болезнь Шегрена
Атрофия паренхимы тимуса с расширением внутридолькового периваскулярного пространства или без такового		Эндокринные заболевания (евнухоидизм, болезнь Аддисона, болезнь Кушинга, гипертиреоз, акромегалия) Системные и локальные аутоиммунные заболевания (дерматомиозит, склеродермия, СКВ, РА, болезнь Хашимото, болезнь Бехчета, болезнь Шегрена, болезнь Уиппла, аутоиммунная гемолитическая анемия)

Примечание. СКВ — системная красная волчанка, РА — ревматоидный артрит

нием функции Т-клеток и уровня тимических гормонов, включил бы ультразвуковые исследования, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, медиастиноскопию с биопсией, радионуклидное сканирование тимуса с помощью изотопов галлия и технеция. Однако до настоящего времени этот комплексный подход к патологии тимуса так и не вышел за пределы онкогематологии. Это связано, во-первых, с анатомическими трудностями визуализации (а также физикальных методов исследования) неувеличенного тимуса у взрослых лиц, включая подростков, во-вторых, с утвердившимся мнением, что вилочковая железа в постпубертатном периоде подвергается инволюции и в возрасте 40–45 лет полностью замещается жировой тканью, что не всегда и необязательно сопровождается патологией. В-третьих, при наличии явной иммунопатологии, например системных АИЗ, одни морфологи на вскрытии видели уменьшение тимуса, другие — его гиперплазию. Иммунологи же долго не могли прийти к согласию относительно того, что первично, что вторично — является тимус пусковым фактором АИЗ или же их мишенью (аутоиммунный тимит). **Затянувшиеся дискуссии и неопределенность их результата привели к тому, что на практике тимус словно перестали замечать.** Даже в детской кардиохирургии до недавнего времени полная или частичная тимэктомия во время операции проводилась с чисто тактической целью — обеспечить оптимальный доступ к камерам сердца. Что касается клинической иммунологии АИЗ, то изучение Т-клеточного иммунитета сводилось к тестированию все возрастающего пула объектов иммунной периферии — популяций Т-лимфоцитов крови и иммунотропных молекул, секретируемых этими клетками. Таким образом, если, например, в неврологии и эндокринологии изучение центральных и периферических органов, а также связи между ними проходит достаточно пропорционально, то в клинической иммунологии сложился очередной парадокс в виде гигантского перекоса в сторону изучения периферийных феноменов и явной недооценки функции центра, в данном случае — тимуса. При этом фундаментальная иммунология все громче говорит о ведущей роли вилочковой железы и процессов, происходящих в ней, в патогенезе иммунопатологии взрослых, включающей в себя аутоиммунную патологию.

Взаимопонимание между морфологами, иммунологами и клиницистами стало намечаться только в последние годы. Так, исследования, проведенные на большом аутопсийном материале, показали, что тимус сохраняет свою функциональную активность и у взрослого человека, а его полная инволюция происходит только в глубокой старости. Те дегенеративные изменения в тимусе, которые морфологи выявляли у умерших больных, оказались ранней (акцидентальной) инволюцией тимуса — следствием сопутствующих заболеваний.

Патоморфологи пришли также к выводу, что гиперплазия тимуса при АИЗ имеет место не за счет истинного увеличения паренхимы органа, а за счет расширения внутридольковых периваскулярных пространств и накопления в них лимфоидных фолликулов. Эти феномены не представляют собой аутоиммунного тимита и не являются специфическими для АИЗ. Периваскулярные пространства тимуса отделены от истинной паренхимы тимических долек непрерывной мембраной, и процессы, происходящие в них, не затрагивают непосредственно саму вилочковую железу. Что касается истинной паренхимы тимуса, то при всех

исследованных системных или органоспецифических АИЗ в ней не отмечалось признаков воспаления, а была выявлена очаговая атрофия разной степени выраженности. Особенно тяжелая атрофия отмечалась при СКВ. Возникновение очагов атрофии в тимусе может не совпадать по времени с манифестацией АИЗ или значительно опережать ее [2].

КАКИМ ОБРАЗОМ АТРОФИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ТИМУСЕ МОГУТ ВЛИЯТЬ НА ГЕНЕЗ АИЗ?

Ответить на этот вопрос стало возможным в связи с установлением стадий процесса созревания Т-клеток. Показано, что созревание Т-лимфоцитов в тимусе проходит в два больших этапа. Во-первых, в ходе **положительной селекции** в кортикальном слое тимуса незрелые протимоциты, прилипая к эпителиальным клеткам коры тимуса, экспрессируют свой главный Т-клеточный рецептор. Во-вторых, созревшие тимоциты переходят в медуллярную зону тимуса и претерпевают **отрицательную селекцию**, в ходе которой Т-клоны, имеющие высокоаутореактивные рецепторы, удаляются путем апоптоза. Таким образом, в норме в периферическую кровь проникают Т-лимфоциты, имеющие как бы среднюю по выраженности аутореактивности, которая недостаточна для аутоагрессии, но способна обеспечить кооперацию с другими клетками иммунной системы, необходимую для иммунного ответа. Наконец, именно в тимусе созревает популяция Т-регуляторных клеток, которые на данном этапе развития науки считаются супрессорами иммунного ответа. Было также показано, что инволюция и атрофия тимуса не приводят к полному прекращению развития Т-клеток. Т-клеточная селекция может происходить и на периферии, в тканях, генетически родственных тимусу (кожа, другие виды эпителия). Хотя такое Т-клеточное развитие не является полноценным и происходит в гораздо более медленном темпе, оно в какой-то мере компенсирует недостаток тимической дифференцировки.

В связи с вышесказанным можно сделать предположение, что очаговая атрофия тимического эпителия в кортикальной или медуллярной зоне вилочковой железы ведет к прекращению или извращению отдельных этапов Т-клеточного созревания. Несозревшие Т-клетки, возможно, попадают на периферию. В этих условиях роль стимуляторов созревания Т-лимфоцитов могут брать на себя другие ткани. Большая часть антигенов тимуса, обеспечивающих созревание Т-лимфоцитов, может выявляться и на периферии. Так, особенностью аутоиммунного воспаления является аномальная экспрессия на периферических клетках иммунотропных белков — HLA-антигенов II класса (на синовиоцитах суставов больных РА, на кератиноцитах кожи при псориазе, на клетках тубулярного эпителия почек при СКВ). Эти белки в норме присутствуют только на клетках иммунной системы и, в частности, опосредуют созревание тимоцитов в тимусе. Подобный феномен (не получивший до настоящего времени убедительного объяснения) нехарактерен для «банальных» воспалительных процессов бактериальной природы [3]. Если вышесказанное верно, то процессы периферического Т-клеточного онтогенеза, происходящие вне гемато-тимического барьера, должны приводить к повреждению окружающих тканей вследствие выброса разнообразных цитокинов и адгезивных межклеточных взаимодействий. Более того, аутореактивные Т-клоны с необычным, «незрелым» фенотипом

обнаружены в очагах аутоиммунного воспаления при РА, СКВ, псориазе, неспецифическом язвенном колите и других АИЗ. Вирусная теория происхождения АИЗ до сих пор обсуждается в научной литературе. Сказанное выше позволяет по-иному взглянуть на проблему асептического воспаления тимуса (вирусного тимита), последствием которого (в виде очаговой атрофии коры или мозгового вещества) можно рассматривать как своеобразный мостик к АИЗ, даже если между вирусной инфекцией тимуса и манифестацией АИЗ имеется большой временной промежуток.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СИЗИФОВ ТРУД И ПОИСК ВЫХОДА ИЗ ЭТОЙ СИТУАЦИИ

Анатомо-физиологический разрыв между иммунологическим центром и периферией не преодолен до настоящего времени. В практической иммунологии изучение Т- и В-клеточного иммунитета большей частью сводится к тестированию все возрастающего пула объектов иммунной периферии — популяций Т-лимфоцитов циркулирующей крови, составляющих около 5% от общего пула лимфоцитов, а также цитокинов, хемокинов, медиаторов внутриклеточного сигнала и других молекул, секретируемых этими клетками. Тем не менее хотя периферическая кровь в конкретный момент времени содержит небольшой процент клеток лимфоцитарного пула, их исследование имеет большое клиническое значение. Кровь является средством транзита иммунокомпетентных клеток (ИКК) между иммунными органами и очагами воспаления. В связи с этим мы вправе ожидать, что в состоянии транзита находятся наиболее активные компоненты иммунной системы.

Известно, что до 80% иммунных клеток человека находятся в лимфоидных железах кишечника, но в клинике подходы к изучению иммунной системы кишечника до сих пор не выработаны даже при таких болезнях, как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Мембранные рецепторы ИКК объединены в настоящее время в систему «кластеров дифференцировки» (антигенов CD), которых насчитывается около трех сотен, притом что эта система регулярно пополняется вновь открытыми молекулами. По образному выражению видного российского иммунолога проф. И.Г. Козлова, «система CD-антигенов, с которой сталкивается теперь каждый иммунолог, пока не дождалась своего Менделеева. Она пополнялась, пополняется и будет пополняться; искать в ней какую-то систему можно весьма относительно. Этот хаос на самом деле может наступить, до него осталось не так далеко. В соответствии с правилами комбинаторики утверждается, что количество клеток в нашем организме значительно меньше, чем количество возможных комбинаций их поверхностных рецепторов...» [4]. Данная ситуация прежде всего проявляется в крайне высокой вариативности показателей клеточного иммунитета в норме. Разбросы этих данных у здоровых доноров оказались настолько значительны, что позволило некоторым исследователям трактовать «иммунологическую норму» как сугубо индивидуальный феномен для каждого конкретного человека [5].

Сложность интерпретации лабораторных данных в клинической иммунологии связана еще и с тем, что она за последние 40–50 лет несколько раз практически полностью обновляла комплекс исследовательских методик. На смену морфологическим способам оценки иммунных

клеток, которые практиковались в 1960-х гг., пришли методики розеткообразования, основанные на анализе «розеток» — ассоциатов между лимфоцитарными популяциями и различными видами эритроцитов (барана, человека, мыши). В 1980–1990-е гг. на смену им пришли методы изучения мембранных клеточных рецепторов с помощью моноклональных антител, основанные вначале на иммунофлуоресценции, затем на проточной цитометрии. При этом данные большого количества научных и практических исследований, полученные на каждом из предшествующих этапов, в связи с «недостаточной научностью», малой сопоставимостью с данными, полученными на новом этапе, как бы забывались, и процесс накопления информации начинался, по сути, с чистого листа. Так происходило и в нашей стране, и в мировой практике. Этот сизифов труд лабораторной иммунологии на деле явился большим препятствием для адаптации иммунологических методик в клинике, в частности в ревматологии, порождая диагностический нигилизм. Этот последний в конце прошлого века поставил под сомнение целесообразность применения тестов для исследования клеточного иммунитета в клинической практике за исключением ситуаций, связанных с первичными и вторичными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию), при которых иммунологические изменения должны быть заведомо очень грубыми.

Настоятельная необходимость лабораторной иммунодиагностики в клинической практике была вновь поставлена на повестку дня, опять-таки в ревматологической клинике уже в наши дни, в связи с внедрением терапии ЗСТ генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), к которым, в частности, относятся моноклональные антитела к В-клеточным рецепторам (ритуксимаб), к цитокинам, таким как фактор некроза опухолей, интерлейкин-6 и др. (инфликсимаб, адалимумаб). Терапия ГИБП, казалось, воплотила в жизнь чаяния нескольких поколений клинических иммунологов о целевом (точечном, таргетном) воздействии на иммунную систему, при котором эффект лечения был бы узко направлен на ее патологическое звено, не затрагивая нормальные компоненты. Однако оказалось, что ГИБП, особенно при повторных применениях, отнюдь не лишены серьезных побочных эффектов, среди которых выделяется манифестация туберкулезного процесса, другие инфекционные осложнения, а также опухоли и аутоиммунные синдромы. Данная ситуация явила еще один медицинский парадокс: внедрение лечебных методик в практику нередко опережает фундаментальные исследования, направленные на всестороннее изучение немедленных и отдаленных последствий этих методов. Действительно, этиология системных ЗСТ, несмотря на гигантский прогресс биомедицины, остается неизвестной, а патогенез изучен лишь фрагментарно. В связи с этим исследователи и клиницисты лишены возможности прогнозировать и предусмотреть все последствия подавления синтеза определенных цитокинов или клеточных популяций иммунной системы.

Сказанное выше позволяет сформулировать один существенный вывод: даже если терапия ГИБП является таргетной, узконаправленной на патологическое звено иммунной системы, то метод оценки ее иммуотропного эффекта должен быть комплексным, чтобы предотвратить как можно большее число нежелательных побочных эффектов, связанных с воздействием на иммунную систему. Нам представляется целесообразным воспроизвести ниже

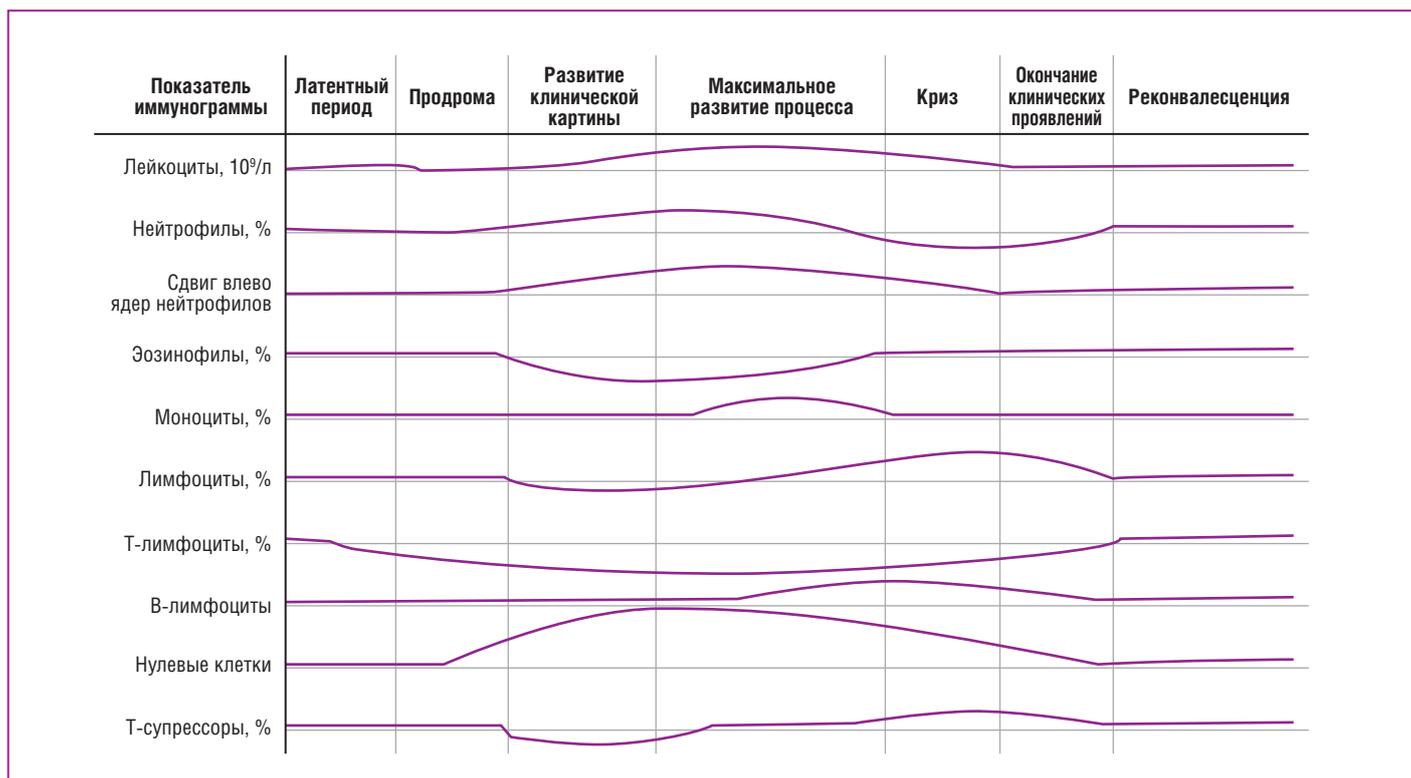


Рис. 1. Динамика показателей клеточного иммунитета при остром воспалительном процессе [5]

несколько правил и подходов к анализу иммунограммы периферической крови при острых и хронических воспалительных процессах, выработанных К.А. Лебедевым и И.Д. Понякиной в начале 1990-х гг. [5]. Важно, что эти правила были сформулированы в «переходный период», когда методы розеткообразования в клинической иммунологии уступали место технологиям определения клеточных рецепторов с помощью моноклональных антител, поэтому правила учитывают как старые, так и новые методики. Они вполне актуальны для оценки иммунной системы больных ЗСТ.

Правило 1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.

Правило 2. Полноценный анализ иммунограммы возможен лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного пациента. Иммунограмма даже при наличии самых резких сдвигов не может дать окончательного ответа при диагностике или прогнозировании течения заболевания без глубокого сопоставления ее с клинической картиной заболевания у данного больного. Поэтому необходим обязательный совместный анализ иммунограммы врачом-лаборантом и врачом-клиницистом, ведущим больного (т. е. необходимо восстановление тех принципов, которые были обязательными для анализа картины крови до 1940-х гг. во всех отечественных клиниках).

Правило 3. Реальную информацию в иммунограмме несут лишь сильные сдвиги показателей. Это зависит от уровня показателя: чем значение показателя ниже, тем сильнее должна быть интенсивность его изменения.

Правило 4. Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, нежели однократно полученная иммунограмма.

Правило 5. В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.

Правило 6. В заключении, составляемом на основании анализа иммунограммы, ведущим является наличие ярко выраженных клинических симптомов. И напротив, отсутствие сдвигов иммунограммы, например при наличии клинической картины воспалительного процесса, должно трактоваться как атипичность реакции иммунной системы и отягощающий признак течения процесса.

Правило 7. Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы важнейшее значение имеют индивидуальные показатели нормы данного пациента.

Можно констатировать, что эти правила прежде всего призывают к восстановлению тесного сотрудничества клиницистов и врачей-иммунологов, работающих в лабораториях. К сожалению, развитие специализации в медицине привело к тому, что нередко врачи лабораторной диагностики утрачивают навыки работы с пациентом и элементы клинического мышления, а клиницисты, не имея возможности следить за возрастающим валом иммунологических публикаций, не обладают необходимым уровнем знаний современной иммунологии.

ИММУНОГРАММА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Если приведенные выше правила применить к условиям ревматологической клиники, точнее, к большим системными ЗСТ, то показатели гуморального иммунитета (прежде всего аутоантитела) можно использовать для диагностики и дифференциальной диагностики, в то время как факторы клеточного иммунитета более целесообразно применять для оценки динамики воспаления и контроля за проводимой иммуномодулирующей терапией. На рисунке 1

представлена динамика основных показателей клеточного иммунитета при остром воспалительном процессе. В ревматологической клинике в эту группу нозологий могут входить острая ревматическая лихорадка, болезнь Кавасаки и другие аутовоспалительные синдромы.

Как видно из рисунка, разнонаправленные колебания показателей клеточного иммунитета, во-первых, зависят от клинической фазы воспаления, во-вторых, отражают различную роль иммунных клеток на разных его этапах. При хроническом иммунном воспалении, лежащем в основе патогенеза ЗСТ, динамика иммунных клеток будет отличаться от вышеприведенной. Если учитывать более современные данные иммунологии по субпопуляционному составу ИКК при системных аутоиммунных ЗСТ, то эти субпопуляции целесообразно разделить на три категории.

1. Для исследования базовых показателей иммунного статуса и выявления выраженных иммунных нарушений в соответствии с рекомендациями ВОЗ целесообразно определение молекулярных маркеров CD3, CD4, CD8, CD19, CD16+56, соотношение CD4/CD8. Исследование позволяет определить количество основных популяций лимфоцитов: Т-клетки — CD3, В-клетки — CD19, натуральные киллеры (NK) — CD3-CD16+CD 56+, субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы CD3+CD4+, Т-цитотоксические CD3+CD8+ и их соотношение). Эти клетки представляют собой каркас иммунной системы, нормальные значения которых стандартизированы. Их существенное отклонение от нормы сочетается с клиникой тяжелой иммунопатологии, прежде всего иммунодефицитных состояний [6].
2. Активированные лимфоциты с фенотипом CD69+, CD3+HLA-DR+, CD8+CD38+, CD19+CD38+. Тест отражает функциональное состояние активированных Т- и В-лимфоцитов и рекомендован для контроля течения заболевания и контроля иммунотерапии при воспалительных заболеваниях. Уровень этих клеток повышен при хронических аутоиммунных и аутовоспалительных синдромах.
3. Так называемые «минорные» субпопуляции, уровень которых в норме колеблется в пределах 1–3% [7]. Среди них встречаются Т-клетки с необычным «тимоцитарным» фенотипом CD3+CD4- CD8-. Эти Т-клетки, имеющие особый антигенраспознающий рецептор (ТкР гамма/дельта), принадлежат к лимфоцитам врожденного иммунитета, которые могут находиться в активированном состоянии длительное время и таким образом поддерживать хроническое иммунное воспаление. Хотя их процент от общего лимфоцитарного пула невелик (1–2%), у некоторых больных РА, имеющих внесуставные проявления и высокий титр ревматоидного фактора, их содержание в крови может возрастать в несколько раз, достигая 10 и даже 20%. Содержание зрелых Т-лимфоцитов при этом снижается.

И наконец, нужно сказать, что в последнее время иммунологи создали действенные лабораторные методы оценки функции тимуса *in vivo*, связанные с определением

фенотипа и генетических маркеров Т-клеток, недавно покинувших вилочковую железу, — «недавних тимических эмигрантов» [8]. Эти клетки также принадлежат к «минорным» Т-клеточным субпопуляциям и имеют особый рецепторный фенотип (CD4+CD31+), а также высокий уровень Т-рецепторных эксцизионных колец (ТРЭК) — эписомальных фрагментов ДНК, образующихся при реаранжировке генов альфа-цепи Т-клеточного рецептора. Эти кольца определяются с помощью полимеразной цепной реакции. Высокое содержание ТРЭК свойственно лишь «недавним тимическим эмигрантам». У младенцев, детей и подростков уровень ТРЭК в лимфоцитах высок [9]. Это послужило основанием для использования ТРЭК при оценке результатов неонатальной тимэктомии. Однако факты свидетельствуют, что у здоровых взрослых лиц, включая пожилых, уровень ТРЭК в лимфоцитах крови поддается определению, хотя он в несколько раз меньше, чем у детей. Таким образом, сохранность или нарушение процессов созревания Т-лимфоцитов в тимусе при системных ЗСТ могут быть действительно подтверждены у человека *in vivo* с помощью лабораторных методик. На наш взгляд, это создает условия для восстановления морфофункционального принципа оценки работы иммунной системы в целом.

Литература

1. Rose H.M., Ragan C. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1948. Vol. 68(1). P.1–6.
2. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. М. 1998. С.115–118 [Xarchenko V.P., Sarkisov D.S., Vetshev P.S. i dr. Bolezni vilochkovoy zhelezy. M. 1998. S.115–118 (in Russian)].
3. Головизнин М.В. «Периферизация» процессов Т-клеточной селекции Т-лимфоцитов как причина развития аутоиммунных заболеваний // Иммунология. 1993. №5. С.4–8 [Goloviznin M.V. «Periferizatsiya» processov T-kletchoj selekcii T-limfocitov kak prichina razvitiya autoimmunnyx zabolevanij // Immunologiya. 1993. №5. S.4–8 (in Russian)].
4. Козлов И.Г. CD-маркеры. Узнай лицо в толпе. Проточная цитометрия. [Электронный ресурс]. URL: <https://internist.ru/video/detail/26316/> (дата обращения: 01.10.2018) [Kozlov I.G. CD-markery. Uznaj lico v tolpe. Protochnaya citometriya. [Elektronnyj resurs]. URL: <https://internist.ru/video/detail/26316/> (data obrashheniya: 01.10.2018) (in Russian)].
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука. 1990. 224 с. [Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunogramma v klinicheskoy praktike. M.: Nauka. 1990. 224 s. (in Russian)].
6. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов // Медицинская иммунология. 2012. Т.14(3). С.255–268 [Xajdukov S.V., Bajdun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standartizovannaya texnologiya. Isledovanie subpopulyacionnoy sostava limfocitov perifericheskoj krovi s primeneniem protochnyx citofluorimetров-analizatorov // Medicinskaya immunologiya. 2012. T.14(3). S.255–268 (in Russian)].
7. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология. 2009. №11 (2–3). С.227–238 [Xajdukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A., Chereshev V.A. Osnovnye i malye populyacii limfocitov perifericheskoj krovi cheloveka i ix normativnye znacheniya (metodom mnogocvetnogo citometricheskogo analiza) // Medicinskaya immunologiya. 2009. №11(2–3). S.227–238 (in Russian)].
8. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Т-клетки — недавние эмигранты из тимуса // Иммунология. 2012. Т.33(6). С.326–334 [Yarilin A.A., Doneczkova A.D. T-kletki — nedavnie emigranty iz timusa // Immunologiya. 2012. T.33(6). S.326–334 (in Russian)].
9. Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Никонова М.Ф. и др. Динамика перестройки генов Т-клеточного рецептора и эмиграции Т-лимфоцитов из тимуса в период пострадического восстановления // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53(6). С.575–582 [Doneczkova A.D., Sharova N.I., Nikonova M.F. i dr. Dinamika perestrojki genov T-kletochnoy receptora i emigracii T-limfocitov iz timusa v period postradiacionnogo vosstanovleniya // Radiacionnaya biologiya. Radioe'kologiya. 2013. T.53(6). S.575–582 (in Russian)].

Принципы ведения пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом

К.м.н. И.Б. Башкова¹, профессор И.В. Мадянов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

² БУ «РКБ» Минздрава Чувашии, Чебоксары

РЕЗЮМЕ

Остеопороз (ОП) и связанные с ним переломы костей — одно из серьезных осложнений терапии пероральными глюкокортикоидами (ГК). ГК оказывают прямое действие на клетки костной ткани. Потеря костной массы наиболее выражена в первые 3–6 мес. от начала приема ГК, в дальнейшем ее снижение замедляется, но продолжается в течение всего периода гормональной терапии. Снижение минеральной плотности кости (МПК) неминуемо ведет к повышенному риску остеопоротических переломов. В статье отражены современные подходы к предупреждению и лечению глюкокортикоидного ОП. Представлены критерии выявления среди пациентов, получающих ГК, лиц высокого риска развития глюкокортикоидного ОП с целью своевременного и адекватного проведения первичной профилактики остеопоротических переломов. Препаратами первой линии терапии являются бисфосфонаты и терипаратид. Учитывая, что ГК способствуют нарушению метаболизма витамина D, в частности снижению процессов гидроксилирования кальциферола, делается акцент на целесообразность использования в комплексном лечении ОП активных метаболитов витамина D, среди которых предпочтение отдается альфакальцидолу. Показано, что альфакальцидол продемонстрировал свою эффективность в качестве терапии при глюкокортикоидном ОП.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, глюкокортикоидный остеопороз, переломы, витамин D, активные метаболиты витамина D, альфакальцидол.

Для цитирования: Башкова И.Б., Мадянов И.В. Принципы ведения пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 99–102.

ABSTRACT

Principles of management of patients with glucocorticoid osteoporosis

I.B. Bashkova¹, I.V. Madyanov^{1,2}

¹ Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

² Republican Clinical Hospital, Cheboksary

Osteoporosis (OP) and related bone fractures are one of the serious complications of oral glucocorticoid (GC) therapy. GCs have a direct effect on bone tissue cells. The loss of bone mass is most pronounced in the first 3–6 months from the start of the GC regimen, in the future its decline occurs more slowly, but it continues during the entire period of hormonal therapy. A decrease in bone mineral density inevitably leads to an increased risk of osteoporotic fractures. The article reflects the modern approaches to the prevention and treatment of glucocorticoid OP. Detection criteria among patients receiving GCs, persons with a high risk of developing glucocorticoid OP are presented for the purpose of timely and adequate primary prevention of osteoporotic fractures. The first-line drugs are bisphosphonates and teriparatide. Considering that GCs contribute to the metabolic disturbance of vitamin D, in particular, to the reduction of calciferol hydroxylation processes, an emphasis is placed on the expediency of using active vitamin D metabolites in a comprehensive treatment of OP, where the preference is given to alfacalcidol. It has been shown that alfacalcidol has demonstrated its effectiveness as a therapy of glucocorticoid OP.

Key words: glucocorticoids, glucocorticoid osteoporosis, fractures, vitamin D, active metabolites of vitamin D, alfacalcidol.

For citation: Bashkova I.B., Madyanov I.V. Principles of management of patients with glucocorticoid osteoporosis // RMJ. 2018. № 12(II). P. 99–102.

В 2018 г. исполнилось 70 лет успешному применению глюкокортикоидов (ГК) в ревматологической практике. Мощное противовоспалительное действие, способствующее достижению в относительно короткие сроки значимых клинических результатов, обеспечили этим препаратам популярность при лечении многих ревматических заболеваний.

Вместе с тем многочисленные наблюдения за пациентами, находящимися на терапии ГК, показывают, что их исполь-

зование, особенно в больших дозах и/или в течение длительного периода, в большинстве случаев сопровождается существенным риском серьезных побочных эффектов, в частности вторичного (глюкокортикоидного) остеопороза (ОП) и ассоциированных с ним патологических переломов [1–3].

ГК оказывают прямое действие на клетки костной ткани. Причем преобладание процессов остеокластогенеза над остеобластогенезом, уменьшение образования органического матрикса кости наблюдаются уже в нача-

ле курса терапии ГК [4]. Потеря костной массы наиболее выражена в первые 3–6 мес. от начала приема ГК, в дальнейшем она снижается медленнее, но продолжается в течение всего периода гормональной терапии [5]. Снижение МПК неминуемо ведет к повышенному риску остеопоротических переломов. Так, в ряде исследований было показано, что остеопоротические переломы развиваются у каждого пятого пациента, принимающего пероральные ГК на протяжении года, а через 5–10 лет непрерывной терапии ГК доля пациентов с патологическими переломами возрастает до 50% [6]. Увеличение риска переломов на фоне длительного перорального приема ГК наблюдается во всех возрастных группах и не имеет гендерных различий [7]. Примечателен тот факт, что переломы, ассоциированные с глюкокортикоидным ОП, случаются при более высоких значениях МПК, нежели переломы при постменопаузальном ОП.

Переломы костей скелета могут иметь различную локализацию — позвонки, проксимальный отдел бедренной кости, кости предплечья, ребра, диафизы длинных трубчатых костей, однако наиболее высок риск остеопоротических

переломов позвонков, которые чаще всего протекают бессимптомно и выявляются при целенаправленном рентгенографическом исследовании [8, 9].

Нет абсолютно безопасной дозы ГК, тем не менее определенная зависимость между риском переломов и дозой ГК существует. К примеру, относительный риск компрессионных переломов тел позвонков повышается в 1,5 раза при приеме ГК в суточной дозе менее 2,5 мг/сут, в 2,59 раза — при дозе от 2,5 до 7,5 мг/сут, в 5,18 раза — при дозе 7,5 мг/сут и более [8, 10].

Быстрая потеря костной массы, увеличение риска переломов костей уже на ранних сроках лечения диктуют необходимость выявления среди пациентов, получающих ГК, лиц высокого риска развития глюкокортикоидного ОП с целью своевременного и адекватного проведения первичной профилактики остеопоротических переломов. При планировании длительной (3 мес. и более) терапии ГК хорошим подспорьем в определении групп высокого риска переломов служит обследование пациентов в соответствии с рекомендациями, представленными в таблице 1.

Таблица 1. Оценка анамнестических, клинических и инструментальных данных для определения риска развития ОП

Клинико-анамнестические данные	
Наличие сопутствующих заболеваний	Учитываются заболевания, наличие которых сопряжено с развитием вторичного ОП
Наличие переломов в анамнезе	Учитываются локализация и уровень травмы
Семейный анамнез ОП и переломов проксимального отдела бедра у родителей	Отягощенная наследственность рассматривается как самостоятельный фактор риска ОП
Наличие вредных привычек	Табакокурение и злоупотребление алкоголем
Ранняя менопауза у женщин	Прекращение менструаций в возрасте до 45 лет
Суточная доза пероральных ГК	Доза ГК $\geq 7,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте является показанием для назначения антиостеопоротического лечения
Длительность приема ГК	Прием ГК на протяжении 3 мес. и более
Суточное потребление кальция с продуктами питания	Суточное потребление кальция (мг) = кальций из молочных продуктов (мг) + 350 мг кальция (среднее потребление кальция с другими продуктами питания)
Данные физикального осмотра	
Измерение роста и массы тела	Индекс массы тела менее 20 кг/м ² или вес менее 57 кг рассматриваются как фактор риска ОП
Выявление признаков, указывающих на высокую вероятность компрессионных переломов позвонков	– Снижение роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет; – выраженный грудной кифоз (расстояние «затылок – стена» более 5 см); – расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости составляет ширину 2 пальцев и менее
Риск падений	
Проведение теста «Встань и иди» (встать со стула, пройти 3 м и вернуться обратно)	В норме время, затрачиваемое на выполнение теста, составляет менее 10 с
10-летний абсолютный риск переломов	
Оценка 10-летнего абсолютного риска переломов	Применяется только у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе начиная с 40 лет. На основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов оценивается порог вмешательства ¹
Лабораторные данные	
Биохимический анализ крови	Определение уровня кальция, фосфора, креатинина и активности щелочной фосфатазы в крови
Протеинограмма	По показаниям (у пациентов с переломами тел позвонков)
Инструментальные данные	
Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции	Рекомендуется к выполнению для выявления остеопоротических деформаций позвонков, а также для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями костной ткани
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра	По возможности должна проводиться всем больным, которым планируется или уже проводится длительная терапия ГК

¹ Доступно: <http://www.osteoporoz.ru/content/view/891/113>

У пациентов, принимающих пероральные ГК, основанием для подозрения на глюкокортикоидный ОП является наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома, а также снижение Т-критерия более чем на 1,5 стандартного отклонения (у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе) при измерении МПК.

При отсутствии указаний в анамнезе на перенесенный низкоэнергетический перелом, а также при недоступности остеоденситометрии у женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте 50 лет и старше проводится расчет 10-летней вероятности переломов по FRAX с учетом поправочного коэффициента. Так, при приеме пациентами ГК в дозе 7,5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте поправочный коэффициент для 10-летнего абсолютного риска (АР) основных остеопоротических переломов составляет 1,15, для АР переломов проксимального отдела бедра — 1,2. В случае приема суточной дозы ГК 2,5–7,5 мг риск соответствует рассчитанному по FRAX [11].

Если пересечение параметров возраста и 10-летнего АР основных остеопоротических переломов приходится на «красную зону» (т. е. выше порога вмешательства), диагностируют вероятный ОП [12].

Дозу пероральных ГК в процессе лечения следует регулярно пересматривать. Необходимо стремиться к минимальным эффективным дозам и по возможности снижать их вплоть до полной отмены.

В целях снижения последствий отрицательного влияния ГК на кость рекомендуются увеличение потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, поддержание нормальной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от вредных привычек. Важно

оптимизировать потребление кальция (1200–1500 мг/сут) и витамина D (800–1000 МЕ/сут). Желаемый уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови должен быть не ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальный уровень — не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) [12].

При высоком риске падений требуется принятие мер, направленных на его снижение. Они могут включать коррекцию зрения, оптимизацию домашней обстановки с целью уменьшения вероятности получения травм. Важно обучить пациента правильному стереотипу движений, пользованию тростью, рекомендовать ношение устойчивой обуви на низком каблуке, регулярное выполнение физических упражнений, направленных на улучшение координации движений и тренировку равновесия.

Показанием для назначения противоостеопоротической терапии женщинам детородного возраста и мужчинам моложе 50 лет, которым планируется или проводится длительная (≥3 мес.) терапия ГК, является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе. В остальных случаях у этой категории пациентов решение вопроса о назначении патогенетической терапии носит индивидуальный характер на основании данных МПК (Z-критерий ≤2,0 стандартных отклонений) с учетом всех факторов риска.

Женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, которым планируется или проводится длительная (≥3 мес.) терапия ГК, обязательное назначение противоостеопоротической терапии показано в случае выявления хотя бы одного из нижеперечисленных критериев:

- возраст 70 лет и старше (уровень доказательности А);
- низкоэнергетические переломы в анамнезе или на фоне приема ГК (уровень доказательности А);

Альфа D₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ВОССТАНОВЛЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Альфа D₃-Тева® (альфакальцидол) — оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет^{2,3}.

Благодаря активной форме и, как следствие, отсутствию почечного метаболизма⁴, альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении остеопороза⁷⁻⁹ при схожем профиле безопасности^{5,6}.



Для индивидуального подбора дозировки⁴

Минимальная терапевтическая доза при остеопорозе⁴

Для лечения остеопороза и снижения риска его последствий^{4,10}

Альфа D₃-Тева® 0,25 мг, 1 мг, 0,5 мг. Краткие инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: Альфа D₃-Тева®. Международное непатентованное название: альфакальцидол¹⁰. Лекарственная форма: капсулы¹⁰. Фармакотерапевтическая группа: витамин — кальций-фосфорного обмена препарат¹⁰. Показания к применению: заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксистероида D₃. Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, спонгиозный, старческий)¹⁰; остеодистрофия при хронической почечной недостаточности¹⁰; гипопаратиреоидизм и псевдогипопаратиреоидизм¹⁰; рахит и остеопения, связанные с недостаточностью питания или вскармливанием; гиподифференцированный витамин-D-зависимый рахит и остеопения¹⁰; синдром Фанкони (нефротический почечный синдром с гипокальциемией, низким уровнем и адипогенитальной дистрофией)¹⁰; почечный синдром¹⁰. Противопоказания: повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата¹⁰; в том числе и в анамнезе; гиперкальциемия¹⁰; гиперфосфатемия¹⁰; гиперпаратиреоидизм при гиперпаратиреоидизме¹⁰; гиперкальциемия¹⁰; гипервитаминоз D¹⁰; детский возраст до 3 лет¹⁰; детский возраст до 12 лет¹⁰; беременность и период грудного вскармливания¹⁰; длительная иммобилизация¹⁰; туберкулез легких (активная форма). Способ применения и дозы (полная информация — см. инструкцию по применению). Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема, терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки, длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии. Побочное действие: анорексия¹⁰; рвота¹⁰; изжога¹⁰; боль в животе¹⁰; тошнота¹⁰; сухость во рту¹⁰; ощущение дискомфорта в области эпигастрия¹⁰; запор¹⁰; диарея¹⁰; общая слабость¹⁰; утомляемость¹⁰; головная боль¹⁰; головокружение¹⁰; сонливость¹⁰; замедление¹⁰; кожная сыпь¹⁰; кожный зуд¹⁰; изменение веса в меньшую¹⁰; костная¹⁰; суставная¹⁰; гиперкальциемия¹⁰; гиперкальциемия¹⁰; повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови¹⁰; витамин-D-зависимый токсикоз¹⁰; незначительное повышение гипопаратиреоидной выработки паратгормона высокой плотностью¹⁰; у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии¹⁰. Срок годности: 3 года¹⁰. Условия отпуска из аптек: по рецепту¹⁰. Регистрационный номер: ЛСР-007833/10, П № 012070/01. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. А — Альфа D₃-Тева® 0,5 мг, Б — Альфа D₃-Тева® 0,25 мг, В — Альфа D₃-Тева® 1 мг. ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.

*Под восстановлением костей и мышц понимается увеличение минерализации костной ткани и повышение ее упругости, а также стимуляция регенерации мышечных волокон, что восстанавливает утраченный мышечный тонус.
1. Шахрай Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // РМЖ. 2009. №7. С. 477–2. В отличие от альфакальцидола, метаболиты нативного витамина D зависят от функции почек¹⁰. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (основной показатель функции почек) снижается на 1% ежегодно. Virginia Proffitt Alcantara, Andrew M. Peterson. Pharmacotherapeutics for advanced practice: A practical approach, Second edition, vol. 3. Лиссин DM. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и коррекция переломов: обзор современных данных. «Эффективная фармакология. Ревматология, травматология и ортопедия». №1 (110) 2016. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Альфа D₃-Тева®. 5. Orino H. Clinical application of 1α(OH)D₃ in Japan. Acta Rheumatol. 1994. V. 19 (Supplement). P. 27–30. 6. Avenell A, Muir JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men (Review) // 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. 7. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Etienne G, Couillard M, Begerow J, Vanderschueren P. Calcitriol versus calcifediol in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis // Calcif Tissue Int. 2005. Vol. 76. pp.176–186. 8. Richy F, Duas L, Schacht E. Differential effects of Calcitriol analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // J Cell Biochem Int. 2005. Feb. (86(2)): P1027. 9. Ringe B, Davis A., Faber H., Schicht E, et al. Superiority of alfalcidol over vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int. 2004. Mar. (24(2)): P-63–70. 10. Под последствием понимается падение и переломы.
000 «Тева», 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36. АР-РМ-0010016

teva

- прием высоких доз ГК ($\geq 7,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) (уровень доказательности D);
- при измерении МПК Т-критерий $\leq 1,5$ стандартного отклонения (уровень доказательности B);
- высокий 10-летний AP переломов по FRAX, превышающий порог вмешательства (уровень доказательности D) [3].

В лечении пациентов с глюкокортикоидным ОП препаратами первой линии являются бисфосфонаты и терипаратид. Противоостеопоротические препараты назначаются как с целью профилактики развития, так и с целью лечения уже имеющегося ОП.

Для лечения глюкокортикоидного ОП используются те же режимы дозирования препаратов, что и при постменопаузальном ОП. Рекомендуется еженедельный пероральный прием алендроната в дозе 70 мг/нед или ризедроновой кислоты 35 мг/нед, или однократное в год внутривенное инфузионное введение золедроновой кислоты (5 мг/год). Для пероральных бисфосфонатов продолжительность терапии составляет 5 лет, для парентеральных — 3 года (в случае если непрерывное лечение системными ГК сохраняется все эти годы).

При ежедневном подкожном введении терипаратида в дозе 20 мкг/сут максимальная непрерывная длительность лечения составляет 24 мес.

Наряду с прямым влиянием ГК на клетки костной ткани препараты также снижают абсорбцию кальция в кишечнике и его реабсорбцию в канальцах почек, повышают экскрецию кальция с мочой. Совокупность описанных механизмов приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, что еще в большей степени усиливает костную резорбцию. Кроме того, было показано, что ГК снижают продукцию остеопротегерина и увеличивают образование RANK-лиганда [13]. Подавление ГК секреции половых гормонов (эстрогена у женщин и тестостерона у мужчин) также способствует усилению костной резорбции. В супрафизиологических концентрациях ГК подавляют экспрессию рецепторов к витамину D (VDR — vitamin D-receptor) в органах и тканях, тем самым ухудшая нервно-мышечную проводимость и приводя к повышенному риску падений [14]. Все перечисленное служит основанием для включения в комплекс лечебных мероприятий при глюкокортикоидном ОП препаратов кальция и витамина D.

Что касается витамина D, то он может приниматься как в нативной, так и в активированных формах. Дополнительным аргументом в пользу использования последних служит то, что ГК через снижение процессов гидроксилирования кальциферола способны снизить образование активных метаболитов витамина D.

Из активных метаболитов витамина D при лечении глюкокортикоидного ОП, судя по литературным данным [15–19], более предпочтительным является альфакальцидол — $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$.

При попадании в организм альфакальцидол проходит этап гидроксилирования в печени под воздействием 25-гидроксилазы и превращается в другой активный метаболит — D-гормон или кальцитриол ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Связывание кальцитриола с VDR в органах-мишенях, прежде всего в кишечнике, почках, костях, паращитовидных железах, приводит к повышению абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, увеличению реабсорбции кальция в почках, подавлению костной резорбции и стимулированию костеобразования, что сопровождается повышением МПК.

Одним из преимуществ использования альфакальцидола по сравнению с кальцитриолом является то, что при его применении наблюдается меньший риск развития гиперкальциемии, обусловленный тем, что, попадая в кишечник и всасываясь в кровь в неактивной форме, альфакальцидол не приводит к резкому повышению содержания кальция в крови, в отличие от кальцитриола [17, 18].

Альфакальцидол используется в лечении первичного и вторичного ОП, а также у больных с хроническими заболеваниями почек, у которых нарушено 1α -гидроксилирование витамина D_3 .

Альфакальцидол продемонстрировал свою эффективность в качестве монотерапии при глюкокортикоидном ОП. Так, в 3-летнем исследовании J.D. Ringe et al. было показано, что прием 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция в сутки был более эффективен, чем прием 1000 МЕ витамина D_3 и 500 мг кальция пациентами, длительно принимавшими системные ГК. Достоверно больший прирост МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости наблюдался в группе больных, принимавших альфакальцидол, по сравнению с пациентами, в лечении которых использовался нативный витамин D (+2,4% против -0,8% ($p < 0,0001$) и +1,2% против +0,8% ($p < 0,006$) соответственно). Снижение риска переломов позвонков и внеverteбральных переломов оказалось существенно выше в группе пациентов, принимавших альфакальцидол [15], схожие результаты были показаны и в ряде других исследований [16, 20].

Как известно, одной из причин возникновения переломов при ОП являются падения. Показано, что на фоне применения альфакальцидола у пожилых пациентов с возрастным снижением клиренса креатинина (менее 65 мл/мин) число больных, подверженных падениям, сокращалось на 74% ($p = 0,019$). Кроме того, альфакальцидол по сравнению с нативным витамином D в большей степени оказывает позитивное влияние на увеличение мышечной массы и мышечной силы, что, в свою очередь, способствует улучшению нервно-мышечной проводимости [21–23].

Начинать лечение альфакальцидолом рекомендуется с минимальной дозы (0,25–0,5 мкг/сут), контролируя 1 раз в неделю содержание кальция и фосфора в плазме крови. Дозу препарата можно повышать на 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей.

Лечение ОП должно продолжаться столько, сколько длится терапия ГК. При отмене пероральных ГК возможно прекращение лечения противоостеопоротическими препаратами [12]. После отмены ГК возможны спонтанное повышение МПК, снижение риска переломов, однако не достигающее популяционного уровня [1, 7], что необходимо учитывать при ведении больных, имеющих в анамнезе глюкокортикоидную терапию.

Литература

1. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // *Osteoporos Int.* 2002. Vol. 10. P. 777–787. DOI: 10.1007/s001980200108.
2. Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза // *Научно-практическая ревматология.* 2018. № 56 (2). С. 144–151 [Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза // *Научно-практическая ревматология.* 2018. № 56 (2). С.144–151 (in Russian)].
3. Остеопороз: руководство для врачей / под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с. [Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. O.M. Lesnyak. M.: GEOTAR-Media, 2016. 464 s. (in Russian)].

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

Оптиконевромиелит (синдром Девика) — редкий вариант поражения нервной системы при системной красной волчанке

Е.С. Виноградова¹, к.м.н. П.И. Новиков², д.м.н. С.В. Моисеев^{1,2}

¹ Факультет фундаментальной медицины МГУ, Москва

² Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ № 3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Оптиконевромиелит, или синдром Девика — это воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, поражающее преимущественно зрительный нерв и спинной мозг. В 50–70% случаев определяется ассоциация с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системная красная волчанка, болезнь Шегрена и др. В этом случае остается открытым вопрос о вторичном характере болезни. Клиническая картина характеризуется сочетанием синдромов оптического неврита и продольно-поперечного миелита. Для диагностики используются визуализирующие методы, такие как оптическая когерентная томография, метод вызванных потенциалов, магнитно-резонансная томография. В настоящее время ключевым методом постановки верного диагноза является обнаружение специфического серологического маркера — антител к аквапорину-4 (NMO-IgG), титр которых коррелирует с активностью заболевания и помогает проведению дифференциальной диагностики. Выявление синдрома Девика в сочетании с ревматическими заболеваниями определяет тактику более активного иммуносупрессивного лечения. В статье приводится описание клинического случая молодой пациентки с системной красной волчанкой и синдромом Девика. Прогноз и тяжесть заболевания определяло наличие оптиконевромиелита. В качестве индукционной терапии использовались сверхвысокие дозы глюкокортикоидов, циклофосфамид с заменой на азатиоприн в качестве поддерживающего лечения с положительным клинико-лабораторным ответом.

Ключевые слова: оптиконевромиелит, синдром Девика, аутоиммунная патология, системная красная волчанка, антитела к аквапорину-4, аквапорин-ассоциированные синдромы, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы.

Для цитирования: Виноградова Е.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Оптиконевромиелит (синдром Девика) — редкий вариант поражения нервной системы при системной красной волчанке // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 103–106.

ABSTRACT

Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) is a rare variant of the nervous system impairment in systemic lupus erythematosus

E.S. Vinogradova¹, P.I. Novikov², S.V. Moiseev^{1,2}

¹ Faculty of Fundamental Medicine of the Moscow State University, Moscow

² Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital No.3, Sechenov University, Moscow

Neuromyelitis optica or Devic's syndrome is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, affecting mainly the optic nerve and spinal cord. In 50–70% of cases, association with systemic diseases of the connective tissue, such as systemic lupus erythematosus, Sjogren disease, and others, is determined. In this case, the question of the secondary nature of the disease remains open. The clinical picture is characterized by a combination of optic neuritis syndromes and/or longitudinal-transverse myelitis. Imaging methods are used for diagnostics, such as optical coherence tomography, event-related potentials method, magnetic resonance imaging. At present, the key method of making the correct diagnosis is the detection of a specific serological marker — antibodies to aquaporin-4 (NMO-IgG), the titer of which correlates with disease activity and helps the differential diagnosis. Detection of Devic's syndrome in combination with rheumatic diseases determines the tactics of more active immunosuppressive treatment. The article describes the clinical case of a young patient with systemic lupus erythematosus and Devic's syndrome. The prognosis and severity of the disease determined the presence of neuromyelitis optica. As induction therapy, ultrahigh doses of glucocorticosteroids, cyclophosphamide replaced with azathioprine as a supportive treatment with a positive clinical and laboratory response were used.

Key words: neuromyelitis optica, Devic's syndrome, autoimmune pathology, systemic lupus erythematosus, antibodies to aquaporin-4, aquaporin-associated syndromes, demyelinating diseases of the central nervous system.

For citation: Vinogradova E.S., Novikov P.I., Moiseev S.V. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) is a rare variant of the nervous system impairment in systemic lupus erythematosus // RMJ. 2018. № 12(II). P. 103–106.

Оптиконевромиелит (ОМ) относится к группе воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и является вторым по частоте после рассеянного склероза. При ОМ очаги воспаления и повреждения миелина затрагивают почти исключительно оптический нерв и спинной мозг (поперечный миелит на уровне грудных, реже — шейных сегментов). ОМ чаще встречается у лиц африканского и азиатского происхождения. Распространенность ОМ среди европеоидов составляет 0,3–4,4 человека на 100 000 населения. Возраст дебюта варьирует со снижением заболеваемости после 50 лет. Женщины болеют гораздо чаще (85% случаев), чем мужчины. Довольно часто ОМ (50–70%) сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями — синдромом Шегрена, системной красной волчанкой (СКВ), аутоиммунным тиреоидитом и др. [1].

В 1894 г. E. Devic и его ученик F. Gault предложили выделить ОМ в отдельную нозологическую форму, при которой очаги воспаления и повреждения миелина затрагивали главным образом оптический нерв и спинной мозг (поперечный миелит на уровне грудных, реже — шейных сегментов) [2]. В 2004 г. V. Lennon et al. была доказана аутоиммунная природа болезни путем обнаружения сывороточных аутоантител NMO-IgG (neuromyelitis optica — Immunoglobulin G). В настоящее время ОМ — единственное демиелинизирующее заболевание, при котором выявлен специфический биомаркер. В основе патогенеза заболевания лежит селективная связь NMO-IgG с аквапорином-4, одним из основных белков водных каналов ЦНС, локализующихся в ножках астроцитов, образующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Наибольшая концентрация аквапорина-4 в ЦНС отмечена в сером веществе спинного мозга, гипоталамусе, перивентрикулярных областях. Это приводит к развитию воспалительной реакции, активации системы комплемента, повышенной продукции воспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-17, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). Нарушение клеточных механизмов транспорта воды, повреждение ГЭБ и активная инфильтрация периваскулярного пространства нейтрофилами и эозинофилами способствуют развитию демиелинизации, сосудистой гиперплазии с гиалинизацией стенок капилляров, некрозу олигодендроцитов и нейронов

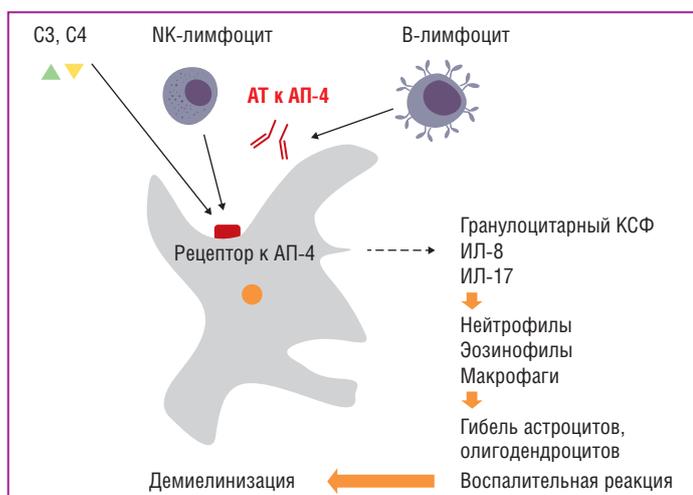


Рис. 1. Механизм развития аутоиммунной воспалительной реакции в клетках гематоэнцефалического барьера при оптиконевромиелите Девика.

Примечание: C3, C4 — компоненты системы комплемента, АТ — антитела, АП-4 — аквапорин-4, КСФ — колониестимулирующий фактор

Таблица 1. Особенности клинических проявлений оптиконевромиелита Девика

Поражение зрительного нерва	Продольно-поперечный миелит
Позитивные зрительные феномены: мерцающие огни, пятна или линии	Острое развитие симметричных грубых двигательных, чувствительных и сфинктерных нарушений
Болевой синдром в области орбит	Симптом Лермитта
Квадрантная или битемпоральная гемипанопсия, периферические скотомы, утрата цветочувствительности	Радикулярные боли, пароксизмальные тонические мышечные спазмы
При офтальмоскопии: ступенчатость, отек, бледность дисков зрительных нервов	В 77–88% случаев после атаки миелита наблюдается частичное восстановление двигательных функций
В 80% случаев поражение предшествует миелиту	В 80% случаев миелит локализуется в грудном отделе

и образованию специфических полостей как в белом, так и в сером веществе спинного мозга (рис. 1). Описанные особенности морфологических изменений в спинном мозге могут напоминать аутоиммунное воспаление, протекающее по типу васкулита [3].

Клиническая картина характеризуется сочетанием синдромов оптического неврита и продольно-поперечного миелита (табл. 1). Типичными симптомами миелита выступают мышечная слабость, спастичность, дискоординация, атаксия, симптом Лермитта (ощущение удара током при сгибании шеи), задержка мочи, вегетативная дисфункция, возможны расстройства ниже уровня поражения спинного мозга. Поражения зрительных нервов и спинного мозга в некоторых случаях возникают одновременно, но чаще — с интервалом, который может составлять месяцы, годы и даже десятилетия. Симптоматика нарастает в течение нескольких дней, а регрессирует неделями и месяцами, зачастую с сохранением остаточного неврологического дефицита. В настоящее время допускается, что ОМ может иметь как монофазный, так и ремиттирующий тип течения [4].

Для диагностики оптического неврита используются оптическая когерентная томография (показывает истончение ретинальных волокон), вызванные потенциалы (замедление проведения по данным зрительных вызванных потенциалов вплоть до полного отсутствия ответа), магнитно-резонансная томография (МРТ) (в острую фазу может наблюдаться отечность зрительного нерва и накопление им контрастного вещества).

МРТ спинного мозга, выполненная в острую фазу миелита, позволяет выявить обширный непрерывный очаг поражения спинного мозга, который распространяется по длине более чем на 3 позвоночных сегмента, однако отсутствие очага или короткие очаги (менее 2 сегментов) могут определяться в периоды ремиссий или в отдаленные периоды заболевания, когда формируется атрофия спинного мозга.

При МРТ головного мозга на начальных стадиях заболевания нормальная картина наблюдается у 55–84% пациентов с ОМ, однако возможно появление очагов в белом веществе при развитии заболевания (рис. 2) [5]. Церебральные очаги по своей локализации имеют предрасположенность к тем участкам головного мозга, где отмечается высокий уровень иммунореактивности к аквапорину-4 (гипоталамус, ствол головного мозга, III и IV желудочки) [6].

Ключевым методом диагностики является обнаружение серологического маркера — антител к аквапорину-4 (NMO-

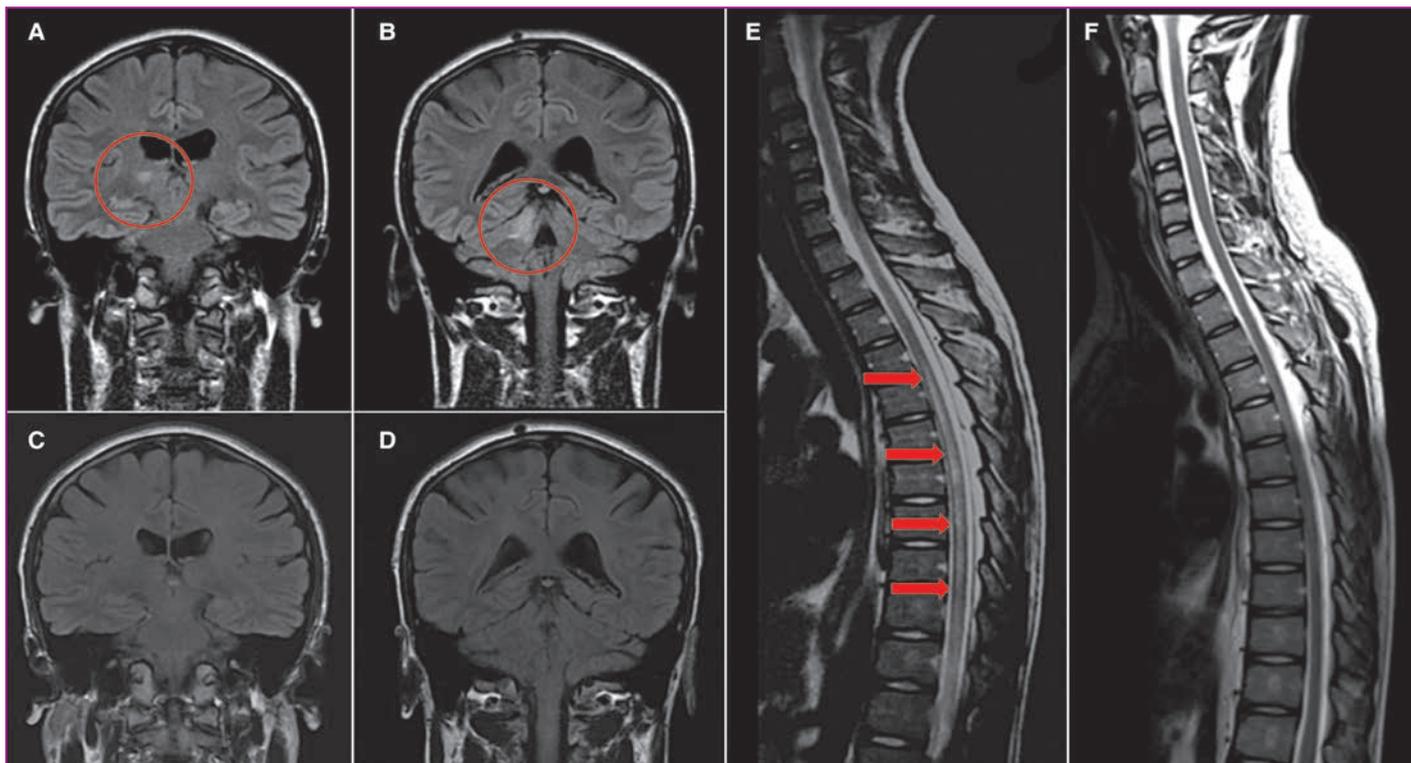


Рис. 2. МРТ головного (A-D) и спинного (E, F) мозга: A, B, E — острая фаза воспаления; C, D, F — ремиссия [5]

IgG), чувствительность 75%, специфичность 85–99%. Уровень антител к аквапорино-4 коррелирует с активностью заболевания и снижается при иммуносупрессивной терапии и остается низким в течение ремиссии. Показана корреляция титра антител с тяжестью зрительных нарушений [3].

Прогноз заболевания серьезный, вплоть до инвалидизации и летального исхода. При своевременной и адекватной терапии возможно достижение длительных ремиссий, пятилетняя выживаемость при ОМ повышается с 68 до 91%.

В настоящее время общепринятого стандарта лечения синдрома Девика нет. Одним из вариантов лечения является применение препаратов, частично блокирующих В-клетки, таких как ритуксимаб. Для лечения атаки миелита и оптического неврита применяют высокие дозы кортикостероидов. Наряду с этим эффективно использование и плазмафереза. Эффективность превентивной иммуномодулирующей терапии у пациентов с ОМ формально не изучена. Терапией выбора считают комбинацию преднизолона и азатиоприна [7].

Клиническое наблюдение

Приводим собственное клиническое наблюдение больной оптиконевромиелитом Девика, ассоциированным с СКВ (см. рис. 3).

Больная К., 28 лет, домохозяйка.

В течение 2013–2014 гг. в связи с эпизодами субфебрилитета, одышкой, персистирующими рентгенологическими признаками нижнедолевой инфильтрации слева, устойчивыми к антибактериальной терапии широкого спектра, наблюдалась и получала противотуберкулезную химиотерапию в противотуберкулезном диспансере Хабаровска. Результаты многочисленных бактериологических исследований, полимеразно-цепной реакции, бронхоальвеолярного лаважа и кожных туберкулиновых проб (диаскин-тест) были отрицательными на протяжении всего

периода наблюдения. В августе 2014 г. — левосторонний плеврит, перикардит, лейкоцитопения до $2,3 \times 10^9/\text{л}$, повышение маркеров острофазового воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 52–64 мм/ч, содержание С-реактивного белка (СРБ) 3,5N), впервые выявлены антитела к нативной ДНК. В ноябре 2014 г. возникли жалобы на головные боли, боли при пальпации и движении, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, боли в верхнем плечевом поясе, артриты мелких суставов кистей рук. В январе 2015 г. при обследовании: ревматоидный фактор (РФ)+, антитела к нативной ДНК 10N, лейкоцитопения $2,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 55 мм/ч, СРБ 4N. Состояние расценено как ревматоидный артрит, проводилась пульс-терапия глюкокортикоидами, далее назначен преднизолон 10 мг/сут, метотрексат 10 мг/нед. с положительным эффектом. В феврале 2015 г. самостоятельно прекратила прием глюкокортикоидов и метотрексата, на фоне чего отметила внезапное выпадение нижней половины поля зрения, а затем полную потерю зрения на левый глаз. В марте 2015 г. при МРТ-исследовании головного мозга патологии не выявлено.

В апреле 2015 г. была госпитализирована с диагнозом «энцефалопатия неясной этиологии». Объективно: сознание нарушено до степени заторможенности, ригидность затылочных мышц, координационные пробы не выполняет, нарушение функции тазовых органов (задержка мочи). МРТ головного мозга: в белом веществе лобных, теменных, височных долей выявлены множественные очаги измененного МР-сигнала (гиперинтенсивные в режиме T2 и FLAIR, изо- и гипоинтенсивные в режиме T1), полигональной формы с нечеткими и неровными контурами, сливного характера, размерами от 0,3 до 3,0 см. При постконтрастном исследовании: 2 супратенториальных очага (в левой лобной доле), минимально накапливающих контраст в виде небольших очагов на периферии. МРТ шейного, поясничного отделов спинного мозга: множественные интрамедулляр-

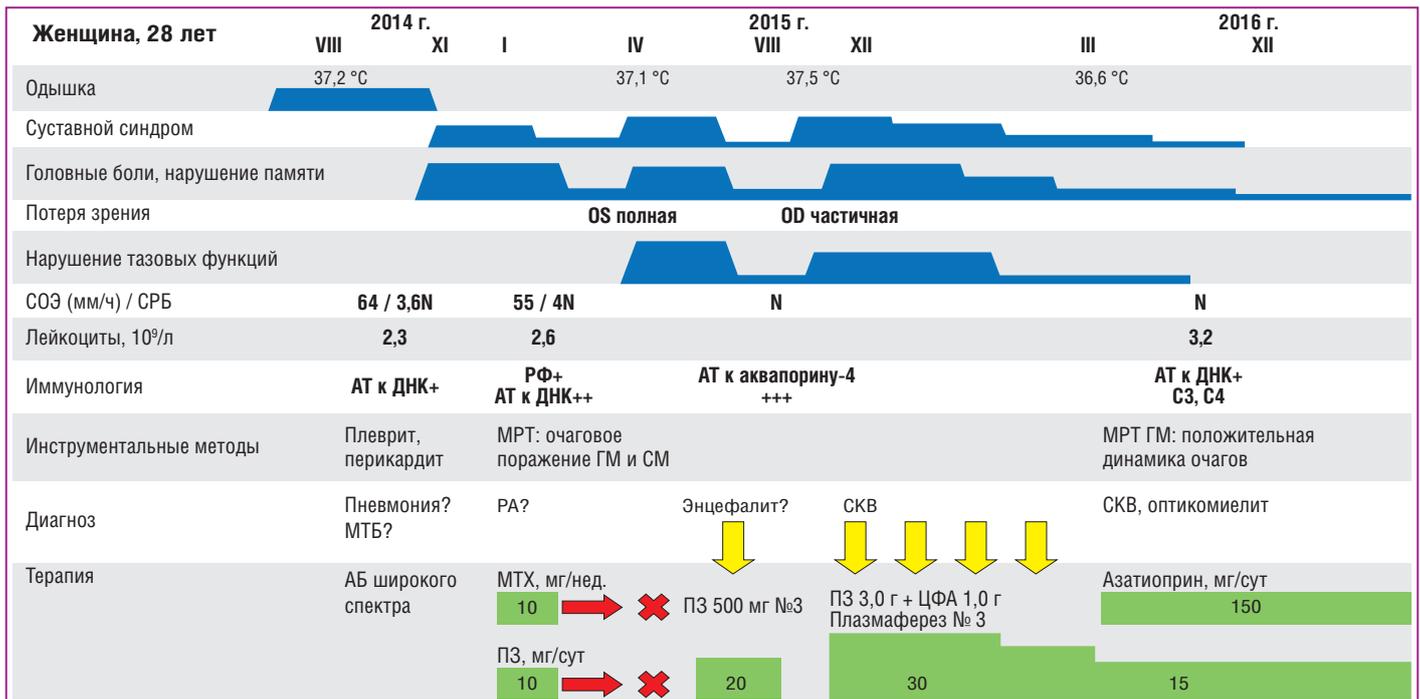


Рис. 3. Картина развития оптиконевромиелита Девика, ассоциированного с СКВ.

Примечание: ГМ – головной мозг, СМ – спинной мозг, РФ – ревматоидный фактор, РА – ревматоидный артрит, МТХ – метотрексат, ПЗ – преднизолон

ные зоны гиперинтенсивного характера протяженностью 5–13 мм. Анализ ликвора: цитоз 12/мм³ (нейтрофилы 5, лимфоциты 7), глюкоза 2,8 ммоль/л, общий белок 0,8 г/л. В лейкоцитарной формуле: лейкопения, лимфопения, значительный моноцитоз. Антитела к вирусу Эпштейна – Барр IgM, антитела к *Herpes simplex* IgM, антитела к кардиолипинам не обнаружены. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, далее назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут с положительным эффектом в виде постепенного восстановления памяти, функции тазовых органов. В августе 2015 г. на фоне отмены глюкокортикоидов отметила снижение остроты зрения справа, снижение чувствительности нижних конечностей, головные боли, возникли артриты мелких суставов кистей рук. Осмотр окулиста: полная атрофия зрительного нерва слева, нисходящая частичная атрофия справа, миопия средней степени. Антитела к аквапорину-4 (NMO) выявлены в высоком титре 1:320 (N<1:10). Впервые установлен диагноз системной красной волчанки, двустороннего оптикомиелита. Возобновлена активная иммуносупрессивная терапия: выполнено 3 сеанса плазмафереза, проведена комбинированная пульс-терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом (по 1000 мг/мес.), назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. В декабре 2015 г. по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечена положительная динамика очагового поражения на фоне иммуносупрессивной терапии. С марта 2016 г. переведена на поддерживающее лечение, циклофосфамид был заменен на азатиоприн в дозе 150 мг/сут, доза преднизолона постепенно снижена до 15 мг/сут. В декабре 2016 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. Учитывая клиничко-anamnestические данные о полисерозитах, артритах мелких суставов кистей рук, демиелинизирующемся очаговом поражении центральной нервной системы, а также лейкопению, гипокомплементемию, выявление антител к нативной ДНК в диагностически значимых титрах, положительную динамику состояния на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, диагноз системной красной

волчанки сомнений не вызывает (SLE SLICC 4 клинических и 2 иммунологических критерия). Особенностью данного случая является развитие двустороннего оптиконевромиелита, NMO-IgG-ассоциированного, осложнившегося полной потерей зрения слева. По результатам проведенного обследования данных за активность системного заболевания не выявлено, иммунологические тесты в норме. Ввиду наличия инвалидизирующего и потенциально жизнеугрожающего поражения ЦНС рекомендованы: продолжение иммуносупрессивной терапии азатиоприном в прежней дозе – 150 мг/сут, постепенное медленное снижение дозы преднизолона по 1,25 мг/мес. до 10 мг/сут, динамический МР-контроль очаговых изменений головного и спинного мозга, наблюдение ревматолога, невролога, окулиста. Ввиду ремиттирующего течения заболевания строго противопоказана самостоятельная отмена препаратов.

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует редкий вариант поражения ЦНС при системной красной волчанке. Остается открытым вопрос, следует ли рассматривать развитие ОМ в качестве самостоятельной нозологической формы или как проявление основного заболевания, в нашем случае системной красной волчанки. С одной стороны, наличие специфических антител (NMO-IgG) и возможное ухудшение течения ОМ вне контекста системных проявлений являются аргументами в пользу нозологической самостоятельности этой патологии. С другой стороны, эффективность контроля активности основного заболевания и проявлений ОМ, совпадение периодов обострения ОМ с системными проявлениями, однонаправленные изменения иммунологических маркеров ОМ и СКВ позволяют трактовать ОМ у нашей пациентки как вторичный. Важно, что определение титра NMO-IgG помогает контролировать активность болезни. Так, уровень антител к аквапорину-4 снижается и остается низким в течение ремиссии. Хороший ответ на лечение позволяет рассчитывать на длительный контроль активности при сохранении приверженности терапии.

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

Системный амилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой: клиническое наблюдение

К.м.н. А.И. Загребнева^{1,2}, профессор Н.Г. Потешкина², Д.И. Кузнеценко¹, В.В. Бабак³

¹ ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Амилоидоз — группа заболеваний, характеризующихся отложением в органах и тканях особого белка фибриллярной структуры — амилоида. Клиническая картина амилоидоза многообразна, клиника зависит от вовлечения в патологический процесс того или иного органа, а определяющим в выборе лечебной тактики является установление причины его развития. В статье представлено клиническое наблюдение амилоидоза, ассоциированного с множественной миеломой. Особенности данного клинического случая являются не верифицированная изначально нозологическая форма поражения сердца с ведущим синдромом сердечной недостаточности, рецидивирующее течение плеврита и отсутствие поражения почек в условиях доказанного амилоидоза. Диагностика вторичного AL-амилоидоза при множественной миеломе крайне затруднительна и основана на проведении гистологического и иммуногистохимического исследований костного мозга, секреции белка Бенс-Джонса λ . Наиболее эффективным методом лечения у пациентов молодого возраста являются протоколы терапии множественной миеломы (курсы VCD) для больных — кандидатов на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с ее последующим выполнением. **Ключевые слова:** AL-амилоидоз, множественная миелома, поражение сердца при амилоидозе, сердечная недостаточность. **Для цитирования:** Загребнева А.И., Потешкина Н.Г., Кузнеценко Д.И., Бабак В.В. Системный амилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой: клиническое наблюдение // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 107–109.

ABSTRACT

Systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: clinical observation

A.I. Zagrebneva^{1,2}, N.G. Poteshkina², D.I. Kuznechenko¹, V.V. Babak³

¹ City Clinical Hospital, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

An amyloidosis is a group of diseases characterized by the deposition in the organs and tissues of a particular protein of the amyloid fibrillar structure. The clinical picture of amyloidosis is diverse, the clinic depends on the involvement of a particular organ in the pathological process, and the determining factor in the choice of treatment tactics is to establish the cause of its development. The article presents a clinical case of amyloidosis associated with multiple myeloma. The features of this clinical case are presented as an initially uncertified nosological form of heart disease with the leading syndrome of cardiac insufficiency, a relapsing course of pleurisy and an absence of kidney damage under conditions of proven amyloidosis. Diagnosis of secondary AL-amyloidosis in multiple myeloma is challenging and is based on histological and immunohistochemical studies of the bone marrow, secretion of Bens-Jones λ -protein. The most effective treatment method in young patients is the protocols for the therapy of multiple myeloma (VCD courses) for patients-candidates for autologous transplantation of hematopoietic stem cells (auto-THSC) with its subsequent implementation.

Key words: AL-amyloidosis, multiple myeloma, heart disease in amyloidosis, cardiac insufficiency.

For citation: Zagrebneva A.I., Poteshkina N.G., Kuznechenko D.I., Babak V.V. Systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: clinical observation // RMJ. 2018. № 12(II). P. 107–109.

Амилоидоз — группа заболеваний, для которых общим признаком является отложение в органах и тканях отсутствующего в норме особого белка фибриллярной структуры, названного амилоидом. Клиническая картина первичного амилоидоза многообразна и определяется преимущественным вовлечением в патологический процесс тех или иных органов — сердца, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени и др. Первыми симптомами являются

слабость и потеря веса, но на этой стадии, до появления органичных симптомов, диагноз устанавливается крайне редко.

Среди системных амилоидозов выделяют: AA, AL, ATTR, Ab2M-диализный амилоидоз. Одной из возможных причин развития AL-амилоидоза является множественная миелома, при которой аномальные клоны плазматических клеток костного мозга продуцируют амилоидогенные иммуноглобулины.

У больных с первичным амилоидозом содержание плазматических клеток в костном мозге повышено до 5–10% (в норме их менее 4%, при миеломной болезни — более 12%). Плазматические клетки продуцируют определенный изотип легких цепей иммуноглобулинов, преобладающий при иммуногистохимическом окрашивании. Свободные моноклональные легкие цепи преобладающего лямбда- или (реже) каппа-изотипа определяются в крови и в моче, но содержание их ниже, чем при миеломной болезни.

Рассматриваемый клинический случай сопряжен с трудностью верификации как миеломной болезни (основной нозологии), так и сопряженного с ней амилоидоза.

Больная М., 50 лет, поступила с жалобами на общую слабость, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам, снижение веса на 10 кг за последний год. Кроме этого, отмечала резкое снижение диуреза, одышку при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза: считает себя больной с 2011 г., когда перенесла ОРВИ, которая сопровождалась осиплостью голоса, вплоть до афонии. По данным обследования у оториноларингологов, а также при диагностической ларинго- и бронхоскопии патологии не выявлено. С конца декабря 2014 г. у пациентки появились отеки нижних конечностей, снижение толерантности к физическим нагрузкам (ранее вела активный образ жизни — посещение бассейна, еженедельные лыжные марафоны по 20 км в зимнее время).

В январе 2015 г. дебютировала одышка при минимальной физической нагрузке. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) заподозрена кардиомиопатия (обсуждалась гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) без обструкции выносящего тракта). В это же время при рентгенографии органов грудной клетки выявлена внутригрудная лимфаденопатия. Выполнена торакотомия с биопсией средней доли легкого, лимфатических узлов средостения и плевры. *Первичное морфологическое заключение:* саркоидоз лимфатических узлов средостения. Проводилась терапия глюкокортикостероидами (ГКС) (триамцинолон 12 мг/сут). На фоне терапии в течение 1 мес. отмечалась отрицательная динамика: прогрессирование одышки, нарастание слабости, правостороннего гидроторакса до уровня IV ребра, выполнено дренирование плевральной полости ввиду его рецидивирующего течения. Увеличение дозы триамцинолона до 32 мг/сут оказалось неэффективным: сохранялся рецидивирующий плеврит справа, отмечалось усиление отеков нижних конечностей, одышки. ГКС были постепенно отменены.

Через год пациентке выполнена повторная торакоскопия с биопсией париетальной плевры, получено заключение: гранулематозное поражение плевры (очаговое скопление гранулематозных клеток в легких, продуктивный плеврит с гранулемами в плевре и атипией мезотелия). В дифференциальном ряду обсуждались саркоидоз и туберкулез. Атипичных клеток не выявлено. Результаты биопсии пересмотрены в НИИ пульмонологии, и убедительных данных за саркоидоз не получено. Туберкулез исключен фтизиатрами.

В связи с прогрессированием признаков и симптомов сердечной недостаточности и определением уровня NT-pro-BNP 380 пг/мл у пациентки с подозрением на ГКМП (по данным ранее проведенной Эхо-КГ), для верификации окончательного диагноза, выполнены коронароангиография (КАГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием. По результатам КАГ исключен коронарный атеросклероз. Характер накопления контрастного препарата в области межжелудочковой перегородки,

по данным МРТ сердца, мог соответствовать как воспалительным изменениям, так и гипертрофической кардиомиопатии. Обращал на себя внимание тот факт, что по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием было выявлено образование правой почки 19×14×24 мм с накоплением контрастного препарата. Не исключался злокачественный генез данного образования.

Характер изменений в сердце как по данным Эхо-КГ, так и по данным МРТ не исключал поражения сердца в рамках амилоидоза. Выполнена биопсия десны. Окраска на амилоид положительная.

Параллельно пациентке проводилась симптоматическая терапия (неоднократные плевральные пункции и дренирование плевральной полости) с кратковременным положительным эффектом. По данным цитологического исследования плевральной жидкости был выявлен реактивно-геморрагический выпот с выраженной лимфоидной инфильтрацией и присутствием клеток мезотелия. Микобактерий туберкулеза не найдено.

Основной диагноз: Амилоидоз с преимущественным поражением сердца. ГКМП без обструкции выносящего тракта левого желудочка.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность II Б, III ФК. Гидроперикард. Рецидивирующий правосторонний гидроторакс. Пункция и дренирование правой плевральной полости.

Сопутствующий диагноз: Объемное образование правой почки.

Для окончательной верификации диагноза пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ № 52. При поступлении состояние больной средней тяжести, кожный покров обычной окраски и влажности, повышенной плотности (не собирается в складку). Высыпаний нет. В правой половине грудной клетки на уровне пятого межреберья по заднеподмышечной линии гранулирующая рана, заживающая вторичным натяжением. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозность голеней. Температура тела в норме. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет, ослабление дыхания над нижними отделами справа. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Короткий систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений 96 уд./мин. Артериальное давление сидя 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги (ординаты Курлова 7×9×10 см), селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Патологии суставов не выявлено.

В лабораторных данных: общий анализ крови без патологии, в биохимическом анализе крови обращали на себя внимание гипопропротеинемия 62,0–62,9–55,5 г/л, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 276 Ед/л (норма до 248), С-реактивного белка в 2 раза. Протеинурия 0,2–0,7–0,1 г/л. Ревматоидный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антинуклеарный фактор, антитела к н-ДНК, криоглобулин, компоненты комплекса С3, С4 в норме. Отмечалось снижение уровня иммуноглобулинов А и М. Электрофорез белковых фракций сыворотки крови: М-градиент не выявлен. Гормоны щитовидной железы в норме.

Кровь на онкомаркеры: Са 125 42,2 (норма до 35), СА 15–3, СА 19–9, раковоэмбриональный, альфа-фетопротеин, антиген СА 72–4 — норма. Диаскин-тест отрицательный.

Инструментальные данные:

- ♦ Эхо-КТ: симметричная гипертрофия левого желудочка с рестриктивным типом диастолического наполнения, умеренная дилатация предсердий, умеренная легочная гипертензия, следы жидкости в полости перикарда. Фракция выброса 65%.

- ♦ Рентгенография органов грудной клетки: признаки двустороннего гидроторакса, справа частично осумкованного на фоне двусторонней нижнедолевой плевропневмонии. Признаки перициссурита.

- ♦ КТ органов грудной клетки с контрастированием: частично осумкованный выпот справа с правосторонним перициссуритом, признаки эмпиемы плевры загрудинной локализации. Выраженные ретикулярные изменения в нижней доле правого легкого — в дифференциальном ряду — канцероматоз, менее вероятно — лимфангит. Малый левосторонний плевральный выпот.

- ♦ МРТ почек с контрастированием: картина экстраparenхиматозного гиперваскулярного объемного образования правой почки (паранефрального пространства?).

- ♦ Сцинтиграфия с Tc 99m: картина амилоидоза сердца. Диагностический поиск и проведение дифференциальной диагностики амилоидоза как первичного, так и вторичного в рамках паранеопластического процесса (образование почки), системного и гематологического заболевания предопределили выполнение биопсии образования почки, биопсии кожи и трепанобиопсии.

По данным биопсии кожи: дерма с очаговой скудной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с единичными эозинофилами, окраска на амилоид отрицательная.

При биопсии почек: трудность верификации окончательного диагноза заключалась в том, что на одном и том же гистологическом материале при пересмотре специалистами интерпретация была неоднозначной. Дифференциальный диагноз необходимо было проводить между гломусангиомой, параганглиомой и ангиомиолипомой. В ткани почки реакция на амилоид отрицательная, а в опухолевой ткани окраска на амилоид — положительная.

Иммуногистохимия биоптата почки в 62 ГKB: ангиомиолипома почки. Выполнен пересмотр готовых гистологических препаратов и блоков биопсии лимфатических узлов, плевры, легкого в Гематологическом научном центре, по заключению которого морфологическую картину трудно дифференцировать между гранулематозным воспалением и саркоидоподобной реакцией, рекомендовано исключить туберкулезную этиологию. Пересмотр готовых гистологических препаратов и блоков биопсии почки в ГНЦ РАН: в ткани почки данных в пользу амилоидоза не обнаружено. При гистохимическом исследовании с визуализацией в поляризованном свете в стенках сосудов ангиомиолипому выявлены признаки первичного амилоидоза, ассоциированного с множественной миеломой.

Принципиально важно отметить, что при трепанобиопсии заболевание крови не выявлено, однако при выполнении иммунохимического анализа белков крови и мочи выявлена следовая моноклональная M λ, секреция белка Бенс-Джонса λ (в сыворотке по данным количественного определения свободных легких цепей — 645 мг/л, в моче — следовое количество). Кроме того, на фоне воспалительной диспротеинемии выявлена следовая олигоклональная гаммапатия G-класса. Иммунодефицита нет. Повышено содержание β2-микроглобулина. Изменения трактовались гематологом как моноклональная гамма-

патия неясного значения, что не являлось окончательным диагнозом и не позволяло инициировать химиотерапию.

Только иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата позволило сформулировать *окончательный диагноз*: Иммунофенотип соответствует субстрату множественной миеломы lambda +, с реанжировкой гена CCND1. Отложение амилоида не обнаружено.

Особенность данного клинического наблюдения в том, что у пациентки с ведущим синдромом сердечной недостаточности и не верифицированной изначально нозологической формой поражения сердца окончательный диагноз возможен был только после иммуногистохимического исследования трепанобиоптата. Присутствовали синдромы, присущие как амилоидозу, так и паранеопластическому синдрому.

Обсуждение

Пациентка госпитализирована с клинической картиной сердечной недостаточности и ранее выявленным амилоидозом по гистологии десны, что при исключении других причин хронической сердечной недостаточности делало наиболее вероятным диагнозом системный амилоидоз, однако отсутствовали клинические признаки поражения почек, периферической нервной системы, не проводилось типирование амилоидоза. В то же время имел место рецидивирующий плеврит, дебютировавший после назначения средних доз ГКС, гистологически квалифицированный как гранулематозный с клетками Лангханса. Исключались саркоидоз, туберкулез, системное заболевание соединительной ткани. Во время госпитализации течение заболевания осложнилось эмпиемой плевры, что потребовало массивной антибактериальной терапии и отсрочило морфологическую верификацию новообразования правой почки. Кроме того, по первичному заключению гистологии трепанобиопсии данных за заболевание крови не получено, однако иммунохимический анализ крови и мочи выявил моно- и олигоклональную секрецию легких цепей, что рассматривалось как косвенное подтверждение AL-амилоидоза и трактовалось гематологом как IgM MLDUS — моноклональное лимфопрлиферативное заболевание неясного значения.

Трудность представляла морфологическая верификация новообразования правой почки — нефрэктомия или резекция правой почки носила крайне высокий анестезиологический риск. Биопсия под контролем КТ и ультразвукового исследования образования правой почки потребовала повторных пересмотров с последующей диагностикой доброкачественного характера опухоли.

Таким образом, диагноз множественной миеломы, ассоциированной с амилоидозом, установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований, секреции белка Бенс-Джонса λ.

Учитывая возраст пациентки, наличие системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца, в качестве терапии выбора должны рассматриваться протоколы терапии множественной миеломы (курсы VCD) для больных — кандидатов на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с ее последующим выполнением.

Начат курс химиотерапии. Продолжена синдромная терапия сердечной недостаточности. Пациентка консультирована в НИИ трансплантологии и включена в лист ожидания для пересадки сердца.

Клинический случай лихорадки денге, осложненной вторичной тромбоцитопенией

К.м.н. И.В. Сергеева

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай тяжелого течения геморрагической лихорадки денге, сопровождающейся суставным синдромом, осложненной вторичной тромбоцитопенией, у молодого мужчины 26 лет, вернувшегося из поездки по Таиланду. Приведенный клинический случай представляет профессиональный интерес для врачей различных специальностей, поскольку лихорадка денге является нехарактерным заболеванием для жителей Российской Федерации, особенно Сибирского региона. Течение болезни было осложнено вторичной тромбоцитопенией и суставным синдромом. Следует отметить, что суставной синдром у больного протекал с выраженным симметричным болевым синдромом, припухлостью и скованностью в течение 15 мин в утреннее время на фоне выраженного интоксикационного синдрома, при этом данные ультразвукового исследования суставов патологии не выявили. Трудности в диагностике лихорадки денге обусловлены отсутствием каких-либо патогномоничных симптомов заболевания в начальном периоде болезни. Своевременная лабораторная диагностика, основанная на выявлении иммуноглобулинов классов М и G к вирусу денге, не только помогает провести дифференциальный диагноз с другими геморрагическими лихорадками, но и спасти жизнь пациенту. Врачи поликлинической службы и стационаров должны с осторожностью относиться к пациентам с лихорадочным синдромом и большее внимание уделять данным эпидемиологического анамнеза.

Ключевые слова: лихорадка денге, туристы, Юго-Восточная Азия, тромбоцитопения, клиника, осложнение, диагностика, лечение.

Для цитирования: Сергеева И.В. Клинический случай лихорадки денге, осложненной вторичной тромбоцитопенией // РМЖ. 2018. № 12(II). С. 110–112.

ABSTRACT

Clinical case of dengue fever, complicated by secondary thrombocytopenia

I.V. Sergeeva

Voyno-Yasensk Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

The article presents a clinical case of severe dengue hemorrhagic fever, accompanied by articular syndrome, complicated by secondary thrombocytopenia in a 26-year-old young man who returned from a holiday in Thailand. The above clinical case is of professional interest for physicians of various specialties, since dengue fever is not a typical disease for residents of the Russian Federation, especially the Siberian region. The course of the disease was complicated by secondary thrombocytopenia and articular syndrome. It should be noted that the patient's articular syndrome had a pronounced symmetric pain syndrome, swelling and stiffness for 15 minutes in the morning, against the background of a pronounced intoxication syndrome, however, an ultrasound examination of the joints did not reveal any pathology. The absence of any pathognomonic symptoms of the disease in the initial period creates difficulties in the diagnosis of dengue fever. Timely laboratory diagnosis, based on identifying immunoglobulins of classes M and G to the dengue virus, not only helps to make a differential diagnosis with other hemorrhagic fevers, but also to save the patient's life. Clinicians and physicians of hospitals should be wary of patients with febrile syndrome and pay more attention to the epidemiological history.

Key words: dengue fever, tourists, Southeast Asia, thrombocytopenia, clinic, complication, diagnosis, treatment.

For citation: Sergeeva I.V. Clinical case of dengue fever, complicated by secondary thrombocytopenia // RMJ. 2018. № 12(II). P. 110–112.

За последние 10–15 лет в мире значительно ухудшилась эпидемиологическая ситуация по заболеваемости геморрагической лихорадкой денге [1, 2]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире 2,5 млрд человек подвергаются риску заражения лихорадкой денге, 50–100 млн человек заболевают, из них у 500 тыс. заболевание протекает в тяжелой форме, умирают около 20 тыс. человек. Более 70% больных регистрируются в Бирме, Индонезии, Таиланде и других странах Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана [3, 4].

В последние годы страны Юго-Восточной Азии пользуются особой популярностью у российских туристов. Завозные случаи лихорадки денге стали регистрироваться

в России все чаще. В 2012 г. зафиксировано 63 случая, в 2013 г. — 170, в 2014 г. — 105, в 2015 г. — 136, в 2016 г. — 140, за 11 мес. 2017 г. — 152 случая [5, 6].

Все это делает актуальным изучение различных аспектов данного заболевания для врачей различных специальностей, поскольку дифференциальная диагностика лихорадки неясного генеза всегда вызывает большое количество вопросов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Проведен анализ завозного случая лихорадки денге с тяжелым течением, осложненной вторичной тромбоцитопенией, у жителя Красноярска.

Больной Ч., 26 лет, госпитализирован в 3-е инфекционное отделение больницы скорой медицинской помощи Красноярска 15.12.2017 с жалобами на слабость, недомогание, повышение температуры тела до 39,5 °С, сопровождающееся ознобами, заложенностью носа, першением в горле, кашлем со слизистой мокротой.

Анамнез заболевания: заболел 03.12.2017, когда начали беспокоить слабость, недомогание, умеренные слизистые выделения из носа, першение в горле, сухой кашель. Самостоятельно принимал кагоцел и местные антисептики, но самочувствие не улучшилось. 06.12.2017 обратился за медицинской помощью к врачу в отеле Пхукета, выставлен диагноз гриппа. Больной самостоятельно стал принимать ципрофлоксацин по 1 таблетке (0,5 г) 2 р./сут и парацетамол при повышении температуры выше 38 °С. На фоне проводимой терапии самочувствие улучшилось: температура тела нормализовалась, купировались проявления слабости и недомогания, сохранялся кашель со скудной мокротой слизистого характера. Повторно самочувствие ухудшилось 14.12.2017, когда вновь повысилась температура тела до 39,5 °С с ознобами, появились ноющие боли в мелких суставах кистей и стоп, самостоятельно принимал парацетамол, но с кратковременным улучшением. На следующий день (15.12.2017) вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был доставлен в приемный покой инфекционного корпуса БСМП, осмотрен врачом-инфекционистом, проведена рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа — патологии не выявлено. Госпитализирован в 3-е инфекционное отделение БСМП с диагнозом: острая инфекция верхних дыхательных путей, дифференцировать с геморрагической лихорадкой денге.

Эпидемиологический анамнез: с 24.11.2017 по 08.12.2017 находился на отдыхе в Таиланде (о. Пхукет). Жил в отеле, питался в ресторане отеля, купался в море, укусы комаров отрицает.

Анамнез жизни: бронхиальная астма с детства, терапию не получает, последний приступ был в 2013 г.

Объективные данные осмотра при поступлении в стационар: состояние средней тяжести. Температура тела 39,0 °С. Кожа смуглая (загар), лицо, конъюнктивы гиперемированы. В зеве гиперемия, гипертрофии миндалин нет. Сыпи нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Отмечается припухлость и скованность мелких суставов кистей и стоп, которая носит симметричный характер. Скованность в суставах продолжается, со слов больного, 2 сут, до 15 мин в утреннее время. Дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 19 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., пульс 110 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не вздут, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Дизурии нет.

Общий анализ крови (ОАК) при поступлении: гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $12,2 \times 10^9$ /л; нейтрофилы: палочкоядерные 12%, сегментоядерные 53%; эозинофилы 2%, лимфоциты 23%, моноциты 10%, тромбоциты 167×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови и общий анализ мочи при поступлении — без изменений. С-реактивный белок, ревматоидный фактор — отрицательный результат.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) суставов кистей и стоп патологии не выявлено.

Лечение: антибактериальная терапия с первого дня поступления в стационар: цефтриаксон по 2,0 внутри-

венно капельно, противовирусная терапия: умифеновир по 400 мг 4 р./сут, дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами и симптоматическая терапия. Для купирования суставного синдрома назначались нестероидные противовоспалительные препараты: диклофенак по 3 мл в/м 1 р./сут.

На 4-е сут (19.12.2017) стационарного лечения, несмотря на проводимую терапию, состояние не улучшилось: сохранялась температура тела до 39 °С, болевой синдром в мелких суставах кистей и стоп на фоне лихорадки усилился, появился дискомфорт в правой ягодичной области. При пальпации определялось плотноватой консистенции болезненное образование размером 3×3 см. По данным УЗИ мягких тканей от 19.12.2017 диагностировано объемное образование правой ягодичной области (вероятнее всего, абсцедирующий инфильтрат).

Больной был осмотрен хирургом (19.12.2017 в 13:30), под местной анестезией проведены вскрытие и дренирование инфильтрата, получено 5 мл гемолизированной крови.

В 14:00 19.12.2017 (через 30 мин после вскрытия инфильтрата) началось массивное кровотечение из послеоперационной раны, что потребовало повторной консультации хирурга и ушивания раны с удалением дренажей. Больному назначена гемостатическая терапия (этамзилат 12,5% 2 мл на 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида), местно — холод.

В 19:00 19.12.2017 (через 5 ч после первого оперативного вмешательства) кровотечение из послеоперационной раны продолжилось. Больному проведена электрокоагуляция сосудов.

В ОАК от 19.12.2017: отмечается выраженная тромбоцитопения (14×10^9 /л), при отсутствии других изменений (гемоглобин 123 г/л, лейкоциты $8,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы: палочкоядерные 6%, сегментоядерные 63%; эозинофилы 1%, лимфоциты 26%, моноциты 4%, СОЭ 4 мм/ч).

В связи с неостановившимся кровотечением больному были перелиты одноклассовая плазма крови, тромбомасса, эритроцитарная взвесь. Проведен короткий курс парентерального введения глюкокортикостероидов (ГКС) (дексаметазон 12 мг/сут на 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида № 5), произведена смена противовирусной терапии на йодофеназон по схеме: в первые 2 дня — по 0,3 г (3 таблетки) 3 р./сут, в 3-й и 4-й дни — по 0,2 г (2 таблетки) 3 р./сут, в последующие 5 дней — по 0,1 г (1 таблетка) 3 р./сут.

19.12.2017 в связи с тяжелым состоянием больной был переведен в палату реанимации и интенсивной терапии инфекционного корпуса, где провел 3 сут (с 19.12.2017 по 22.12.2017).

На 5-е сут стационарного лечения (20.12.2017) температура нормализовалась, кровотечение остановилось, по всей поверхности кожи появилась петехиальная сыпь.

В ОАК от 22.12.2017: гемоглобин 95 г/л, лейкоциты $10,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты 94×10^9 /л, СОЭ 10 мм/ч.

Коагулограмма от 22.12.2017: общий фибриноген 2,16 г/л (N 2–4 г/л); международное нормализованное отношение 1,11 (N 0,7–1,2); активированное частичное тромбoplastинное время 41,6 с (N 30–40 с); тромбиновое время 31,1 с (N 14–21 с); протромбиновый индекс 82% (N 85–110%); антитромбин III (АТ III) 120% (N 75,8–125,6%); растворимые фибрин-мономерные комплексы 4,0 мг/% (N 3,55–4,79 ЕД мг/%). Заключение: коагуляционный гемостаз смещен в сторону гипокоагуляции. IgE 1534 Ед/мл (N 2000–10000 Ед/л).

Эхокардиография от 22.12.2017: патологии нет.

УЗИ внутренних органов от 22.12.2017: патологии нет.
Посевы крови на стерильность, гемокультуру от 15.12.2017 и 19.12.2017 роста не дали.

В ОАК от 27.12.2017: гемоглобин 107 г/л, эритроциты $3,43 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,94, лейкоциты $12,9 \times 10^9$ /л, миелоциты 4%, метамиелоциты 1%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 45%, эозинофилы 6%, лимфоциты 33%, моноциты 6%, атипичные мононуклеары 3%, тромбоциты 175×10^9 /л, СОЭ 30 мм/ч. Примечание: анизоцитоз эритроцитов +, полихромазия эритроцитов +, токсическая зернистость нейтрофилов +.

Серологические исследования крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на лихорадку денге от 15.12.2017: отрицательно, от 20.12.2017 выявлены антитела класса IgM к вирусу денге. Таким образом, диагноз лихорадки денге подтвержден методом ИФА от 20.12.2017.

На фоне проводимой терапии состояние больного нормализовалось, болевой синдром в мелких суставах кистей и стоп купировался, припухлость и скованность суставов не беспокоили.

Диагноз при выписке (29.12.2017): Лихорадка денге, тяжелое течение. Осложнение: вторичная тромбоцитопения. Сопутствующие заболевания: гематома правой ягодичной области постинъекционная. Вскрытие гематомы. Кровотечение из послеоперационной раны, постгеморрагическая анемия.

Сроки стационарного лечения — 14 койко-дней, больной выписан в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример интересен тем, что анализ картины заболевания у больного Ч., 26 лет, позволил диагностировать тяжелое течение лихорадки денге, осложнившейся вторичной тромбоцитопенией, у жителя Сибири после кратковременного пребывания в эндемичном районе (Таиланд). Следует отметить, что суставной синдром у больного протекал с выраженным симметричным болевым синдромом, припухлостью и скованностью в течение 15 мин в утреннее время на фоне выраженного интоксикационного синдрома, при этом УЗИ суставов патологии не выявило.

Кроме того, дополнительные трудности в диагностике лихорадки денге создает отсутствие каких-либо патогномичных симптомов заболевания в начальном периоде болезни. В связи с этим врачи поликлинической службы и стационаров должны с настороженностью относиться к пациентам с лихорадочным синдромом и больше внимания уделять данным эпидемиологического анамнеза, в частности выездам в неблагоприятные по тому или иному заболеванию территории.

Приведенный случай развития вторичной тромбоцитопении на фоне лихорадки денге свидетельствует о целесообразной осторожности ведения больного в период разгара инфекционного заболевания при развитии постинъекционных осложнений.

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

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей о ревматических заболеваниях читайте в разделе «Ревматология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

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

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

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

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

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

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

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

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

Например:

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

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

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

Например:

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

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

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

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

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

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



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!