

С О Д Е Р Ж А Н И Е

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

А.Г. Бочкова

Комментарии к новым рекомендациям ASAS по использованию ингибиторов фактора некроза опухоли α при аксиальном спондилоартрите	7
---	---

ОБЗОР

А.Е. Каратеев

Международный опыт применения опиоидных анальгетиков в ревматологической практике	10
---	----

Н.Г. Клюквина

Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения	25
---	----

С.Г. Раденска-Лоповок

Биопсия синовиальной оболочки как метод оценки эффективности терапии ревматоидного артрита: подход к стандартизации клинических испытаний	31
---	----

М.С. Елисеев, М.В. Мукагова, В.Г. Барскова

Качество жизни больных подагрой	35
---------------------------------------	----

ЛЕКЦИЯ

В.Г. Барскова, М.В. Мукагова

Современные представления о патогенезе и методах коррекции уратного нефролитиаза у больных подагрой	39
---	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.С. Елисеев, И.С. Денисов, Р.А. Осипянц, В.Г. Барскова

Расшифровка диагноза с помощью поляризационной микроскопии после 12 лет существования артрита (описание случая)	44
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.С. Елисеев, С.А. Владимиров

Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных хронической подагрой с целью профилактики артрита	49
---	----

Т.А. Раскина, М.В. Летаева, М.В. Королева

Профиль побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях	53
--	----

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Р.М. Балабанова, Г.Г. Корешков, О.Н. Егорова, М.Е. Запругаева

Еще раз о безопасности нимесулида	58
---	----

Т.А. Раскина, В.А. Семенов, М.В. Королева, М.В. Летаева

Неврологические проявления системных ревматических заболеваний. Возможности фармакологической коррекции	61
---	----

А.А. Годзенко

Нестероидные противовоспалительные препараты: основа лечения анкилозирующего спондилита	65
---	----

А.Е. Каратеев

К вопросу о «гастропротективных» свойствах тизанидина	69
---	----

Р.М. Балабанова

Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений	74
---	----

И.С. Дыдыкина, П.С. Дыдыкина, Ю.В. Муравьев

Основы изучения безопасности лекарственных средств. Спектр редких и неожиданных неблагоприятных реакций бисфосфонатов	79
---	----

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Крупнейшее исследование с анализом костных биопсий при остеопорозе демонстрирует превосходное действие Бивалоса® (стронция ранелата) на процессы формирования костной ткани по сравнению с бисфосфонатами	72
---	----

СОБЫТИЕ

Четыре года журналу «Современная ревматология»	87
--	----

C O N T E N T S

CURRENT GUIDELINES: DIAGNOSIS, TREATMENT

A.G. Bochkova

Comments on the new ASAS guidelines for the use of tumor necrosis factor α inhibitors in axial spondyloarthritis	7
---	---

REVIEW

A.E. Karateev

International experience with opioid analgesics in rheumatologic practice	10
---	----

N.G. Klyukvina

Systemic lupus erythematosus: diversity of types and variants of its course	25
---	----

S.G. Radenska-Lopovok

Synovial membrane biopsy as a method for evaluating the efficiency of therapy for rheu-matoid arthritis: approach to standardizing clinical trials	31
--	----

M.S. Eliseyev, M.V. Mukagova, V.G. Barskova

Quality of life in gouty patients	35
---	----

LECTURE

V.G. Barskova, M.V. Mukagova

Current ideas on the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis and its correction methods in gouty patients	39
---	----

CLINICAL NOTE

M.S. Eliseyev, I.S. Denisov, R.A. Osipyants, V.G. Barskova

Diagnosis interpretation by polarized microscopy after 12 years of having arthritis (case report)	44
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

M.S. Eliseyev, S.A. Vladimirov

Use of meloxicam (Amelotex®) in patients with chronic gout to prevent arthritis	49
---	----

T.A. Raskina, M.V. Letayeva, M.V. Koroleva

The side effect profile of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatic diseases	53
--	----

PHARMACOTHERAPY

R.M. Balabanova, G.G. Koreshkov, O.N. Egorova, M.E. Zaprygayeva

Once more about the safety of nimesulide	58
--	----

T.A. Raskina, V.A. Semenov, M.V. Koroleva, M.V. Letayeva

Neurological manifestations of systemic rheumatic diseases. Possibilities of pharmacological correction	61
---	----

A.A. Godzenko

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a basis for the treatment of ankylosing spondylitis	65
---	----

A.E. Karateev

The gastroprotective properties of tizanidine	69
---	----

R.M. Balabanova

Role of immune inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis and possibilities of correction of immune impairments	74
---	----

I.S. Dydykina, P.S. Dydykina, Yu.V. Muravyev

Bases for the study of the safety of medicines. The spectrum of rare and unexpected ad-verse reactions of bisphosphonates	79
---	----

PRESS RELEASE

The largest bone biopsy study in osteoporosis demonstrates the excellent effect of Bivalos® (strontium ranelate) versus bisphosphonates on the processes of bone formation	72
--	----

EVENTS

The journal «Sovremennaya Revmatologiya» is four years	87
--	----

Комментарии к новым рекомендациям ASAS по использованию ингибиторов фактора некроза опухоли α при аксиальном спондилоартрите

А.Г. Бочкова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит, ингибиторы фактора некроза опухоли α .
Key words: ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis, tumor necrosis factor- α inhibitors.

Контакты: Анна Георгиевна Бочкова botchkova@inbox.ru
Contact: Anna Georgiyevna Bochkova botchkova@inbox.ru

В июньском номере журнала Annals of Rheumatic Disease опубликованы рекомендации Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment SpondyloArthritis international Society – ASAS), касающиеся использования ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) у больных аксиальным спондилоартритом (аксСПА) [1]. Первые рекомендации по использованию анти-ФНО α -терапии у больных анкилозирующим спондилитом (АС) были разработаны в 2003 г. и обновлены в 2006 г. [2, 3]. В новых рекомендациях учтены изменения концепции СПА, произошедшие за последние 10 лет, которые привели к созданию новых классификационных критериев аксСПА [4, 5]. Новые рекомендации практически не отличаются от прежних, разработанных для больных АС, но в то же время дают возможность начинать анти-ФНО α -терапию при наличии показаний на самых ранних стадиях СПА. В том же номере журнала опубликованы рекомендации ASAS/EULAR по лечению больных АС [6, 7], впервые обновленные с 2006 г. [8].

Основой для новой редакции рекомендаций по использованию ингибиторов ФНО α при аксСПА послужили рекомендации 2006 г. [3], данные литературы о лечении аксСПА, появившиеся после 2005 г., данные анкетирования 1242 ревматологов из 18 стран, а также национальные рекомендации по лечению АС из 23 стран. Вся эта информация была представлена членам ASAS на ежегодном рабочем совещании в январе 2009 г. Затем были проведены открытая дискуссия и голосование по тем пунктам, которые предлагалось изменить. Если большинство членов ASAS голосовало за внесение изменений в ту или иную рекомендацию, то рекомендация в новой редакции вновь обсуждалась, проводилось повторное голосование, после чего это изменение утверждалось.

Существующие рекомендации по ведению больных АС [6–8] позволяют лечить только тех пациентов, которые полностью соответствуют модифицированным Нью-Йоркским критериям диагноза. В то же время анкетирование практических ревматологов показало, что они считают эти рекомендации барьером для назначения терапии большому числу пациентов, не достигших критериев достоверного АС. Более 60% опрошенных ревматологов

предпочитали диагностировать сакроилиит у больных АС по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ). Среди членов ASAS эта цифра была еще больше – 94%. За возможность дополнительно использовать новые критерии аксСПА (ASAS, 2009) проголосовал 81% членов ASAS. За 2 года, прошедшие со времени опубликования критериев, стало ясно, что **все пациенты, соответствующие Нью-Йоркским критериям, одновременно соответствуют и критериям аксСПА (ASAS)** [4, 5] и что и те и другие критерии в равной степени могут использоваться для диагностики АС, поскольку аксСПА по сути – более ранняя стадия АС. За эти годы в ряде работ [9] было показано, что активность аксСПА и АС примерно одинакова и не зависит от того, каким критериям соответствует пациент. Эффективность же ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) примерно одинакова при развернутом АС и аксСПА (ранняя стадия АС), а результаты некоторых исследований свидетельствуют о более высокой эффективности анти-ФНО α -терапии при аксСПА (или раннем АС).

Представления об активности и оценке эффективности СПА не изменились. По-прежнему в ежедневной практике рекомендуется использовать критерии ASAS счета и индекс BASDAI. Хотя изначально высокой активностью СПА считается индекс BASDAI ≥ 4 , в процессе обсуждения новых рекомендаций вновь поднимался вопрос о том, при какой активности аксСПА следует назначать ингибиторы ФНО α . 86% опрошенных врачей указали BASDAI ≥ 7 по шкале 0–10. Однако 78% членов ASAS проголосовали за **неизменность прежних критериев активности (BASDAI ≥ 4)**, что и определило финальную версию рекомендаций. При оценке эффективности терапии используются критерии 20 и 40% улучшения и критерии частичной ремиссии. Эффективность оценивают после 12 нед терапии.

Существенно изменена длительность предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП): 76% членов ASAS голосовали за ее сокращение до 1 мес перед началом анти-ФНО α -терапии. Анализ данных литературы, отражающих оптимальное время проявления эффекта НПВП, показал, что исследований на эту тему очень мало. Только в двух исследованиях [10, 11] детально проанализировано время появления

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации 2010 г. по использованию ингибиторов ФНО α у больных аксСПА

Диагноз	Модифицированные Нью-Йоркские критерии и критерии ASAS для аксСПА
Активность	Сохраняющаяся активность в течение ≥ 4 нед BASDAI ≥ 4 (0–10) и положительное мнение эксперта
Недостаточный эффект предшествующей терапии	Все пациенты должны принимать максимально рекомендуемую или максимально переносимую дозу не менее двух НПВП в течение 4 нед при отсутствии противопоказаний Пациентам с преимущественно аксиальными проявлениями перед началом анти-ФНО α -терапии не должны назначаться БМП У пациентов с симптомами периферического артрита должна быть оценена эффективность одной внутрисуставной инъекции ГК и одного БМП, предпочтительно сульфасалазина, назначенного в адекватной дозе не менее чем на 4 мес Пациентам с симптомами энтезита необходимо провести локальную терапию ГК
Оценка активности	Критерии ASAS и BASDAI
Критерии улучшения	BASDAI 50% улучшение или абсолютное улучшение на 2 (0–10) ед.; мнение эксперта о необходимости продолжения терапии
Время оценки	После 12 нед терапии

Классификационные критерии ASAS для аксСПА (для пациентов с болью в спине продолжительностью ≥ 3 мес при начале заболевания в возрасте до 45 лет)

Сacroилит по данным МРТ
или рентгенографии + ≥ 1 признака СПА

или

HLA-B27 + ≥ 2 других признаков СПА

Признаки СПА:

- воспалительная боль в спине;
- артрит;
- энтезит (пяточный);
- увеит;
- дактилит;
- псориаз;
- болезнь Крона/язвенный колит;
- хороший ответ на НПВП;
- семейный анамнез СПА;
- HLA-B27;
- повышенный уровень CRP

Сacroилит:

- активное (острое) воспаление по данным МРТ, характерное для сacroилита при СПА;
- достоверный сacroилит по данным рентгенографии по модифицированным Нью-Йоркским критериям

максимального эффекта НПВП, и это время составило 2 нед. Поэтому было решено оставить два НПВП, которые должны быть назначены пациенту в течение 4 нед. Эта рекомендация ограничивает время приема неэффективного НПВП и связанный с этим риск нежелательных явлений. Пациент может принимать один НПВП в течение 1 нед, другой НПВП — в течение 3 нед или принимать два НПВП по 2 нед, при этом любые варианты приема при недостаточной эффективности будут соответствовать рекомендациям, как бы НПВП ни использовались.

Рекомендации по применению болезнь-модифицирующих препаратов (БМП) у пациентов с преимущественно аксСПА остались без изменения, что было поддержано всеми членами ASAS. Интересно, что только 9% экспертов ASAS предпочитают использовать БМП при преимущественно периферическом СПА; 13% предлагали оставить сульфасалазин как основной препарат, но уменьшить время его применения; 48% голосовали за исключение

любых БМП; 30% предлагали оставить один БМП на усмотрение лечащего врача. Анализ имеющихся публикаций на эту тему не обнаружил исследований, оценивающих эффективность БМП, кроме сульфасалазина, при периферическом артрите. В то же время в ряде исследований показана неэффективность таких БМП, как метотрексат и лефлуномид. В итоге рекомендация по лечению БМП периферического СПА осталась достаточно гибкой: **прием одного препарата, предпочтительно сульфасалазина, имеющего наиболее доказанную эффективность.**

Предшествующая терапия для пациентов с преимущественным энтезитом не изменилась: НПВП+локальная терапия глюкокортикоидами (ГК).

В предыдущих рекомендациях перечислены противопоказания для анти-ФНО α -терапии, в настоящих рекомендациях противопоказания не представлены, потому что **абсолютных противопоказаний очень немного** и в основном они связаны с сопутствующими заболеваниями, про-

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

филактическим лечением и возможностью наблюдения за больными. Интересно, что 27% ответивших на вопросы анкеты ревматологов считают, что порой индивидуальные противопоказания и национальные перечни противопоказаний отличаются от тех, что приведены в рекомендациях. Список противопоказаний можно найти в общих рекомендациях по лечению АС [7].

Поскольку большая часть данных о безопасности ингибиторов ФНО α неспецифична для АС, эта информация также исключена из новых рекомендаций. Кроме того было учтено, что подобные рекомендации разрабатываются и

публикуются редко (пока 1 раз в 4 года), а данные о безопасности должны обновляться ежегодно в рекомендациях по использованию биологических агентов в ревматологии.

Таким образом, впервые ингибиторы ФНО α рекомендованы ASAS для использования у больных с аксСПА. Новые рекомендации основаны на достижениях последнего десятилетия в области визуализации воспаления, завершившихся созданием новых критериев аксСПА и периферического СПА. Данные рекомендации должны стать основой для национальных рекомендаций по терапии спондилоартритов, в том числе анти-ФНО α -терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Heijde D., Sieper J., Maksimowych W. et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70(June):905–8.
2. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003;62:817–24.
3. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:316–20.
4. Rudwaleit M., Landewé R., van der Heijde D. et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis 2009;68:770–6.
5. Rudwaleit M., Landewé R., van der Heijde D. et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777–83.
6. Бочкова А.Г. Рекомендации EULAR: ведение больных анкилозирующим спондилитом. Совр ревматол 2009;4:5–10.
7. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896–904.
8. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:442–52.
9. Rudwaleit M., Haibel H., Baraliakos X. et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthr Rheum 2009;60:717–27.
10. Van der Heijde D., Baraf H.S.B., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. Arthr Rheum 2005;52:1205–15.
11. Sieper J., Klopsch T., Richter M. et al. Comparison of 2 different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active AS: results of a 12-week randomized double-blind controlled study. Ann Rheum Dis 2008;67(3):323–9.

НОВАЯ КНИГА



В январе в издательстве ИМА-ПРЕСС выходит новая книга — «Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб».

Монография, авторами которой являются ведущие отечественные ревматологи, сотрудники Научно-исследовательского института ревматологии РАМН под руководством академика РАМН Е.Л. Насонова, посвящена терапии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты, миопатии, системная склеродермия. В центре внимания — применение в ревматологии анти-В-клеточного генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб. Ритуксимаб (Мабтера) — химерные моноклональные антитела к трансмембранному CD20-антигену В-клеток. Описаны особенности терапии ритуксимабом широкого спектра аутоиммунных заболеваний, представлены данные клинических исследований и собственный опыт применения препарата.

Монография предназначена в первую очередь для ревматологов, а также может представлять интерес для смежных специалистов, врачей общей практики, студентов и аспирантов медицинских вузов.

Заказ книг по телефону: (495) 941 9961

Международный опыт применения опиоидных анальгетиков в ревматологической практике

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: ревматические заболевания, хроническая боль, опиоиды, трамадол.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Key words: rheumatic diseases, chronic pain, opioids, tramadol.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

Симптоматическая терапия — комплекс лечебных мер, не оказывающих прямого влияния на прогрессирование заболевания, но обеспечивающих максимально полное купирование основных клинических проявлений, которые определяют страдание и снижение качества жизни пациента. Несомненно, в XXI в. лечение любой нозологической формы должно быть этиотропным (если это возможно) и патогенетически направленным. Однако даже самые совершенные методы лечения, влияющие на основные механизмы развития болезни, далеко не всегда позволяют добиться полного, а главное — быстрого контроля над ее симптомами. Прежде всего речь идет о боли — наиболее тягостном проявлении патологического процесса.

Для ревматологии эта проблема имеет огромное значение, поскольку боль — основной симптом поражения опорно-двигательного аппарата. Конечно, революционные достижения в области разработки новых методов патогенетической терапии, такие как внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволили существенно улучшить прогноз при многих тяжелых ревматических заболеваниях, прежде всего ревматоидном артрите (РА). Тем не менее рациональное и эффективное обезболивание остается необходимой составной частью ведения пациентов с ревматическими заболеваниями. Это связано с тем, что современная базисная противовоспалительная терапия не всегда обеспечивает терапевтический успех. Она не всегда может быть начата в дебюте заболевания (требуется время для уточнения диагноза, обследования, оценки эффекта базисных препаратов «первой линии» и т. д.). Кроме того, существенную часть пациентов с ревматическими заболеваниями, к сожалению, составляют лица, длительно болеющие и имеющие серьезное, необратимое повреждение суставов и позвоночника, которое уже невозможно «исправить» с помощью терапевтических методов. Это оправдывает широкое использование в ревматологической практике симптоматических анальгетиков, среди которых наиболее популярны парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1–3].

В ряде случаев боль, связанная с поражением опорно-двигательной системы, достигает очень высокой интенсивности и применение «стандартных» симптоматических средств, даже в максимальных дозах, уже не может существенно улучшить ситуацию. Например, выраженные болевые

ощущения, существенно нарушающие качество жизни, сопровождают развитие тяжелого деструктивного артрита и асептического некроза при РА и остеоартрозе (ОА); они являются нередким спутником центральной формы анкилозирующего спондилоартрита (АС) при наличии выраженного анкилоза и стойких функциональных нарушений; в ряде случаев крайне тягостно переносится хроническая боль в нижней части спины (БНЧС). И здесь вполне закономерно возникает вопрос об использовании более сильных обезболивающих средств с принципиально иным механизмом действия [1–3].

Речь идет о применении опиоидов. Несомненно, подавляющее большинство современных врачей считают эти препараты наиболее сильными анальгетиками, «золотым стандартом», эталоном эффективного купирования боли. Мы видим несомненный успех при использовании опиоидов в анестезиологии и онкологии — тех областях медицины, для которых борьба с болью является принципиальной задачей. Хотя недостатки наркотических анальгетиков очевидны (они могут вызывать серьезные осложнения и лекарственную зависимость), обходиться без них при лечении хирургической и онкологической боли современная медицина не может.

Интерес к данным препаратам оправдывает исторический опыт человечества, ведь составы на основе сока опиумного мака были первыми из известных людям обезболивающих средств. История их использования в медицинской практике насчитывает более 3500 лет. Первые упоминания о медицинском применении опиума встречаются в клинописных текстах Месопотамии. Однако началом современной эры использования опиоидов следует считать 1804 г., когда немецкий фармаколог Фридрих Сертюрнер выделил морфин в виде чистой субстанции. С началом широкого производства инъекционных игл (середина XIX в.) появилась возможность широкого применения раствора морфия для обезболивания в хирургии и травматологии. Этим тотчас воспользовались военные врачи: так, морфин прочно вошел в практику военной медицины в годы Гражданской войны в США (1861–1865 гг.). Именно тогда, кстати, врачи столкнулись с проблемой формирования наркотической зависимости после медицинского применения морфия (эта проблема ранее считалась связанной лишь со злоупотреблением опиумом). Более 100 тыс. раненых перенесли так называемую солдатскую болезнь — тяжелый абстинентный синдром, возникающий после введения высоких доз опиоидов [4].

Терапевты также крайне заинтересованы в столь мощном инструменте воздействия на болевой синдром. Вполне естественно предположить, что если опиоиды эффективны для купирования сильнейшей острой боли, при хирургических вмешательствах или тяжелых травмах, они окажутся столь же действенными и при терапевтических заболеваниях. Кроме того, неоспоримыми достоинствами опиоидов в отличие от наиболее популярных в терапевтической практике анальгетиков — НПВП являются минимальный риск развития опасных желудочно-кишечных осложнений, а также отсутствие прямого негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [2, 5–8].

Конечно, в ревматологической практике невозможно использовать наиболее эффективные наркотические анальгетики в их традиционной лекарственной форме — путем парентерального введения, поскольку этот метод чреват развитием угрожающих жизни осложнений. Однако имеется достаточное количество синтетических и полусинтетических препаратов, обладающих высоким анальгетическим потенциалом, но гораздо лучшей переносимостью, чем традиционные («сильные») опиоиды. Это такие популярные в США и Западной Европе препараты, как кодеин, оксикодон, декспропоксифен и др. (табл. 1), а также стоящий несколько особняком препарат трамадол, именуемые в англоязычной литературе «слабыми» («week») опиоидами. Кроме того, создание особых лекарственных форм с предсказуемым лечебным действием и существенно более низким риском осложнений (типа трансдермальной системы — ТДС и таблеток с контролируемым замедленным высвобождением действующего вещества) сделало возможным применение в терапевтической практике даже наиболее сильных наркотических опиоидов, таких как фентанил и морфин [4].

К сожалению, в нашей стране из-за громоздкой и неоправданно сложной системы регистрации и учета опиоидных анальгетиков врачам терапевтических специальностей из всего разнообразия препаратов этого ряда реально доступен только трамадол [5]. Лишь проявив немалое упорство и настойчивость в некоторых особых случаях врач может получить возможность использовать у больного с неонкологической болью ТДС с фентанилом (ТДФ). Конечно, у нас имеются некоторые комбинированные анальгетики на основе НПВП и парацетамола, содержащие маленькую дозу кодеина (<10 мг). Однако такая добавка, скажем прямо, едва ли может принципиально повысить эффективность анальгезии. Тем не менее мы должны больше знать о возможностях использования опиоидов в ревматологической практике, их эффективности и безопасности, а также, и это самое главное, об их достоинствах и недостатках по сравнению с другими анальгетиками.

«Законодателем моды» в вопросах использования опиоидов в терапевтической практике являются США. С подачи медицинской общественности этой страны хроническая боль в развитых странах рассматривается не только как проявление той или иной болезни, но и как фактор, существенно ущемляющий право человека на достойное существование. С этой точки зрения боли должна быть объявлена беспощадная война (в которой хороши все средства), а предложение терпеть страдание представляется совершенно абсурдным. Неэффективное купирование боли при наличии огромного разнообразия анальгетических средств может стать предметом серьезного недовольства больного и поводом для юридического преследования лечащего врача [4, 9].

Можно предположить, что широкое использование опиоидов в США и Западной Европе связано также с тем, что существенная часть населения этих стран хорошо знакома с анальгетическими возможностями некоторых наркотических средств. Ведь юность людей в возрасте старше 55 лет, составляющих сегодня основной контингент лиц с хроническими болевыми синдромами, приходилась на 60–70-е годы, когда «легкие» наркотики были доступны и составляли *неотъемлемую часть* (именно так!) молодежной культуры тех лет. И в настоящее время некоторые пациенты с хронической болью используют, например, марихуану как действенное анальгетическое средство, а ряд врачей активно выступают за легализацию каннабиноидов в медицинской практике [10, 11].

Поэтому, учитывая легкую доступность «слабых» опиоидов и достаточно свободную (по сравнению с Россией) процедуру выписки «сильных» опиоидов, не следует удивляться тому, что эти препараты применяются в клинической практике западных стран все чаще. Так, в США за последнее десятилетие (с 1997 по 2006 г.) терапевтическое применение морфина возросло на 184%, гидрокодона — на 231%, фентанила — на 450%, оксикодона — на 899%, а метадона — на 1129% (!) [12].

В целом количество назначений обезболивающих препаратов с жестким рецептурным контролем увеличилось за этот период на 154%. Существенно возросли и используемые дозы, а также сроки применения данных препаратов, что хорошо демонстрирует среднее количество опиоидов, принятых пациентами: оно поднялось с 74 до 329 мг. Суммарное количество опиоидов, используемых в США с терапевтическими целями, удивляет: в 1997 г. оно составило 50,7 тонны, а в 2006 г. — уже 115,3 тонны, и существенная часть этих препаратов используется для лечения боли, связанной с патологией опорно-двигательной системы, прежде всего БНЧС и ОА [12].

Так, G. Franklin и соавт. [13], проанализировав лекарственные назначения у 1883 работающих американцев, у которых было документировано развитие БНЧС, показали, что опиоиды были использованы в 781 (42%) случае. При этом 111 пациентов (т. е. 16%), которым назначали опиоиды, вынуждены были регулярно принимать эти лекарства не менее 12 мес.

В качестве иллюстрации американского опыта применения опиоидов уместно привести описание клинического случая, представленного в 2008 г. в журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) [14].

Больной С., 50 лет, страдает хронической БНЧС. В 70-е годы появилась постоянная боль в правой ноге, по данным миелограммы диагностирована грыжа диска. В 1977 г. проведена дискэктомия L₅—S₁, после чего наступило умеренное улучшение. Появилась БНЧС, которую лечили с помощью физиотерапии, неопиоидных и опиоидных анальгетиков. В последующие 10 лет сохранялась боль в спине и обеих ногах при нагрузке. Резкое ухудшение наступило в 1994 г. после падения в ванной. Для купирования локальной боли назначали инъекции глюкокортикоидов с умеренным успехом. В 1996 г. повторная дискэктомия — боль в правой ноге уменьшилась, но сохранилась БНЧС. После операции получил травму правой ноги, что замедлило выздоровление. В 1996—2002 гг. проводились блокады фасеточных суставов, эпидуральные инъекции, физиотерапия — все без эффекта. С 2003 г. признан больным с хронической болью. Получает метадон и оксикодон с ацетаминофеном с умеренным эффектом, но хотел бы получать более эффективную терапию.

Таблица 1. Фармакологические свойства опиоидов, используемых в медицинской практике

Препарат	Механизм действия	Коммерческие препараты	Эффективность (морфин 20 мг = 1)	Период полувыведения, ч	Риск привыкания
Бупренорфин	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, к-антагонист	Раствор для инъекций 0,003%, ТДС 32; 52,5 и 70 мкг/ч, таблетки сублингвальные от 0,4 до 8,0 мг*	0,7	1,2–7,0	Средний
Бупрофанол	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, к-агонист	Раствор для инъекций 2%	0,1	3	Низкий
Гидрокодон	Слабый $\mu 1,2$ -агонист	В составе комбинированных препаратов, содержащих парацетамол и НПВП*	0,5	2,5–4	Средний
Гидрококсиморфон	$\mu 1,2$ -агонист, слабый δ , к-агонист	Таблетки и капсулы от 0,5 до 32 мг (замедленного высвобождения), раствор для инъекций, свечи, ТДС*	7–11	2–3	Высокий
Дигидрокодеин	Слабый $\mu 1,2$ -агонист	ДГК континус таблетки пролонгированного действия 60; 90; 120 мг	0,5	2,5–4	Средний
Кодеин	Слабый $\mu 1,2$ -агонист	Таблетки кодеин 50 и 100 мг*; в составе комбинированных препаратов с НПВП и парацетамолом (8–10 мг) – солпадеин, ну-рофен плюс, седалгин-Н и др.	0,5	2,5–3,0	Средний
Леворфанол	$\mu 1,2$ -агонист, слабый δ , к-агонист, NMDA-антагонист	Раствор для подкожных инъекций, таблетки 4 мг*	4–8	11–16	Высокий
Металон	$\mu 1,2$ -агонист	Таблетки 40 мг*	1	24–150	Высокий
Меперидин (петидин)	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, слабый δ -агонист с выраженным антихолинергическим действием	Раствор для инъекций 5%, таблетки 25 мг*	0,1	3	Низкий
Морфин	$\mu 1,2$ -агонист, слабый к-агонист	Раствор для инъекций 1,0 мл 1%; МСТ континус (перорально) 50; 100 мг	–	3, 12 (МСТ континус)	Высокий
Налбуфин	к-агонист, слабый $\mu 1,2$ -антагонист	Раствор для инъекций 2%	1,0	2,5–3	Низкий
Оксикодон	$\mu 1,2$ -агонист; к-агонист	В составе комбинированных препаратов, содержащих парацетамол и НПВП*	1	2,5–3	Средний
Оксиморфон	$\mu 1,2$ -агонист, слабый δ , к-агонист	Таблетки 5; 10; 20; 40 мг*, раствор для инъекций 1%*	10	7–9	Высокий
Пентазоцин	к-агонист, слабый $\mu 1,2$ -антагонист	Раствор для инъекций 3%, таблетки 50 мг	0,1	3–4	Низкий
Пропоксифен (декспропоксифен)	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, оказывает антихолинергическое действие, слабый СИОЗС	В составе комплексных анальгетиков (30–100 мг), содержащих парацетамол или аспирин*	0,5	3,6–6,5	Высокий
Промедол	$\mu 1,2$ -агонист	Раствор для инъекций 1; 2%; таблетки 25 мг	~1	3–4	Высокий
Просидол	$\mu 1,2$ -агонист	Раствор для инъекций 1%; таблетки 25 мг; таблетки буккальные 20 мг	Не известна	1–6	Низкий

Препарат	Механизм действия	Коммерческие препараты	Эффективность (морфин 20 мг = 1)	Период полувыведения, ч	Риск привыкания
Фентанил	μ 1,2-агонист	Раствор для инъекций 0,005%, ТДС (12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч), буккальная форма, детская трансбуккальная форма (таблетки)*	80	0,5	Высокий

Примечание. * — препарат в России не зарегистрирован.

Из этого короткого описания ясно, что речь идет о действительно тяжелой ситуации. Мало того, что у пациента исходно имелась стойкая БНЧС, связанная с наличием грыжи диска, течение болезни явно ухудшилось из-за последстий неудачной операции. Осложнения после хирургического лечения БНЧС, проявляющиеся стойкими расстройствами функции позвоночника, быстрым развитием вторичного артроза и усилением хронической боли, к сожалению, не редкость. Большое число пациентов с этой патологией досталось современной медицине в наследство от чрезмерной хирургической активности прошлых лет, когда операции по поводу грыжи диска были чрезвычайно широко распространены как метод радикального лечения не только хронической, но и острой БНЧС. Для обозначения подобных осложнений в англоязычной литературе даже введен специальный термин failed back surgery syndrome (FBSS) — синдром неудачной операции на позвоночнике. Сложность данного клинического случая усугубляется наличием у пациента множественной коморбидной патологии. У него имеются «артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сезонная аллергия, депрессия, анемия и гиперлипидемия, а в 1990 г. больной перенес тонзиллэктомию и удаление аденоидов по поводу обструктивного ночного апноэ».

Назначения, сделанные пациенту, должны были бы ужаснуть некоторых отечественных специалистов, являющихся принципиальными противниками полипрагмазии, поскольку он получает: «клоназепам 1 мг 3 раза в день; циклобензапирин 10 мг 3 раза в день; метадон 40 мг вечером, 30 мг в полдень и 40 мг на ночь; напроксен 500 мг 2 раза в день и оксикодон-парацетамол (5 мг/325 мг) до 4 раз в день «по требованию». Он также принимает аторвастатин, фенофибрат, лизиноприл/гидрохлортиазид, омега-3, ранидин, сертралин и верапамил. Больной не курит и не злоупотребляет алкоголем, но иногда курит марихуану для контроля боли».

Как видим, когда были исчерпаны практически все легальные (парацетамол, НПВП, «слабые» опиоиды в сочетании со вспомогательной терапией) и нелегальные методы фармакотерапии боли, лечащий врач перешел к «сильному» опиоиду — метадону. Это фактически жест отчаянья. Ведь запрещенный в России метадон, хотя и применяется в западных странах в качестве средства для преодоления опиоидной зависимости (в том числе героиновой), сам способен ее вызывать достаточно быстро; кроме того, регулярный прием этого мощного препарата может приводить к развитию угрожающих жизни осложнений, таких как нарушение сердечного ритма и депрессия дыхания. По данным статистики, в США в 2004 г. было отмечено 3849 летальных исходов, связанных с этим «безопас-

ным» лекарством [15]. Но самое поучительное в этом наблюдении то, что даже использование сильного наркотического анальгетика не позволило радикально улучшить состояние пациента.

В Европе опиоиды не столь популярны, как в США; тем не менее они очень широко используются у больных при ревматических заболеваниях. В этом плане весьма показательна работа шведских эпидемиологов М. Brattwall и соавт. [16], которые проанализировали назначение пероральных анальгетиков у 23 457 больных с мышечно-скелетной болью с 2004 по 2008 г. Как и ожидалось, лидировали НПВП, их назначили 79% больных. Остальным пациентам (21%) были выписаны рецепты на опиоиды — наиболее часто применялся трамадол (9% всех назначений анальгетиков), затем кодеин (7%) и декспропоксифен (5%).

Перейдем к реальной оценке терапевтического потенциала опиоидов при лечении хронической боли. Как известно, все препараты этого ряда представляют собой агонисты или агонисты/антагонисты нескольких видов эндорфиновых рецепторов ЦНС — μ , Δ и κ . Их действие определяется активацией антиноцицептивной системы, естественного регулятора передачи болевого импульса. В острой ситуации влияние опиоидов подобно физиологическому действию эндорфинов, только во много раз сильнее, они «перекрывают» главный путь передачи болевого сигнала, возникшей вследствие активации периферических ноцицепторов. Поэтому при остром тканевом повреждении любого генеза опиоиды очень действенны [4]. При хронической боли ситуация иная, патогенез этого страдания определяется множеством компонентов, на которые опиоиды не влияют. В частности, они не подавляют синтез провоспалительных медиаторов, а значит, не влияют не только на периферический компонент развития боли, но и на процесс «нейронального воспаления» и феномен «взвинчивания», столь важные для формирования хронического болевого синдрома. Поэтому едва можно ожидать при хронической боли столь же высокой эффективности опиоидов, как при острой боли.

В качестве примера, демонстрирующего весьма умеренную эффективность даже «сильных» опиоидов при хронических ревматических заболеваниях, можно привести масштабное европейское исследование Е. Kalso и соавт. [17]. В это рандомизированное клиническое исследование (РКИ) было включено 680 больных с хронической БНЧС (61% женщин, средний возраст — 52 года, средняя длительность болезни — 12,5 года). Согласно плану исследования, пациенты в течение 13 мес получали перорально морфин замедленного высвобождения или ТДФ, причем доза препарата подбиралась индивидуально методом титрования в зависимости от выраженности боли и переноси-

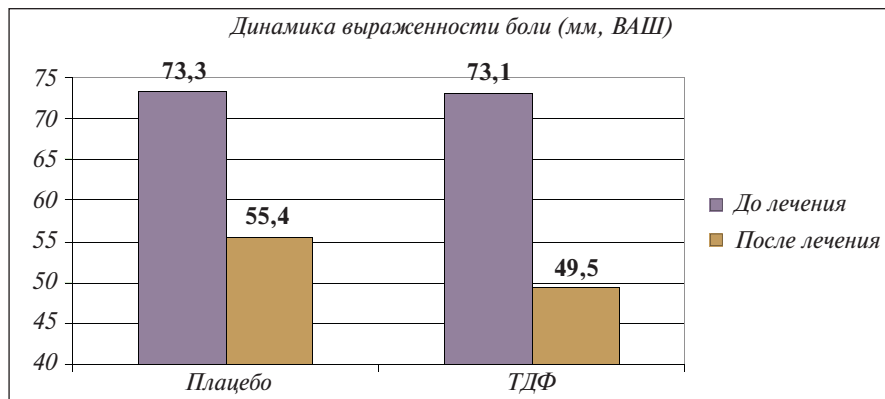


Рис. 1. Применение ТДФ у больных ОА с неэффективностью НПВП и «слабых» опиоидов ($n=399$, 6 нед) [18]

мости терапии. В исследование не включали больных, до этого регулярно получавших «сильные» опиоиды. Выраженность боли оценивали по ВАШ в покое, при движении, днем и ночью и фиксировали в дневнике; терапевтическое действие препаратов оценивали постоянно в ходе исследования. Оказалось, что существенное улучшение состояния (на 30% и более в сравнении с исходным) было достигнуто лишь у половины пациентов: у 55% при использовании морфина и у 54% — ТДФ. У 4 и 5% больных лечение было прервано из-за неэффективности, а у 31 и 37% — из-за различных побочных эффектов.

Близкие результаты получили R. Langford и соавт. [18], изучая эффективность ТДФ по сравнению с плацебо у 399 больных с тяжелым ОА крупных суставов. Это были пациенты (преимущественно женщины, средний возраст — 66 лет) с выраженной стойкой болью, нуждающиеся в проведении эндопротезирования. Достаточно сказать, что средняя выраженность болевых ощущений (по ВАШ) составляла у них 73 мм. Ни прием НПВП, ни «слабые» опиоиды не позволяли контролировать симптомы заболевания. ТДФ назначали из расчета 25 мг/ч с возможным увеличением дозы до 100 мг/ч. При этом больные могли продолжать прием назначенных ранее НПВП, а также парацетамола до 4 г/сут.

Завершила исследование лишь половина пациентов ($n=199$). Через 6 нед терапии использование ТДФ позволило достичь статистически более выраженного эффекта: площадь под кривой ВАШ в зависимости от времени лечения составила 20,0 и 14,6 мм соответственно ($p=0,007$). Однако абсолютная выраженность анальгетического действия была достаточно умеренной — в среднем боль (по ВАШ) снизилась на $17,9 \pm 1,9$ мм при использовании плацебо и на $23,6 \pm 1,8$ мм на фоне применения ТДФ (рис. 1). Любопытно, что в этом исследовании четко проявился эффект плацебо. Так, в лечебной группе большинство (60%) пациентов оценили терапию как более эффективную по сравнению с предыдущим лечением. Однако такую же оценку плацебо дали 35% больных контрольной группы, которым, напомним, уже не помогали ни НПВП, ни «слабые» опиоиды (!).

Понятно, что побочные эффекты гораздо чаще возникали на фоне ТДФ. Хотя всем больным было разрешено использовать метоклопрамид для купирования тошноты и слабительные для предотвращения запора, различные лекарственные осложнения стали причиной отмены терапии у 26% пациентов, использовавших ТДФ, и лишь у 8% — плацебо.

Столь же умеренные результаты были получены в ходе исследования J. Caldwell и соавт. [19], в котором 295 больных ОА, испытывавших выраженную боль, в течение 4 нед получали морфин в виде таблеток с замедленным высвобождением (1 раз в день) или плацебо. Хотя на фоне приема «сильного» опиоида отмечалось статистически более значимое уменьшение боли, оно составило в среднем лишь 22% от исходного уровня. Такое улучшение представляется незначительным, ведь в группе плацебо состояние пациентов улучшилось в среднем на 14%.

В то же время в ряде случаев при правильном подборе дозы и тщательной оценке переносимости применение «сильных» опиоидов позволяет достичь весьма существенных результатов. Это подтверждают данные нескольких открытых исследований, в том числе достаточно крупных, продемонстрировавших успешный опыт применения ТДФ при РА [20]. Так, в работе немецких ученых M. Berliner и соавт. [21] ТДФ назначали на 30 дней 227 больным РА с выраженной болью, не купировавшейся стандартной терапией. Авторы отметили значительное улучшение — снижение уровня боли в 2 раза (в среднем с 8 до 4 баллов по 11-балльной ВАШ). При этом переносимость терапии была хорошей, побочные эффекты отмечались не более чем у 10% больных.

Проблемы, связанные с назначением морфина и фентанила, характерны и для других представителей этой лекарственной группы. В качестве примера можно привести данные 6-недельного исследования эффективности и безопасности гидроморфона и оксикодона у 138 больных ОА, у которых применение неопиоидных анальгетиков не позволило контролировать симптомы заболевания. Опиоиды (гидроморфон и оксикодон) были использованы в виде пероральных форм с замедленным высвобождением действующего вещества — один в начальной дозе 8 мг 1 раз в день, а другой по 10 мг 2 раза в день. Под влиянием этой терапии наступило значимое улучшение состояния пациентов, которые оценили действие обоих препаратов как благоприятное: и в той и в другой группе уровень облегчения боли составил в среднем 2,3 пункта (по шкале от 0 до 4). Однако в целом успех был не столь велик. Например, интенсивность боли снизилась на 0,6 и 0,4 пункта (шкала от 0 до 3), а общее самочувствие улучшилось на 1,0 и 1,2 пункта (шкала от 1 до 5). И, как всегда при использовании опиоидов, было много осложнений, которые являлись причиной прерывания терапии у 35,2 и 32,8% больных в каждой группе [22].

Реальная клиническая практика также показывает умеренную эффективность опиоидов. Так, в упомянутом выше исследовании G. Franklin и соавт. [13] приведены результаты опроса пациентов, касающиеся уровня обезболивания. Значимое уменьшение боли и улучшение функции (>30% от исходного уровня) отмечены лишь у 26% больных, получавших эти препараты в течение короткого времени, и у 16% получавших их длительно.

Неутешительные выводы о перспективах использования опиоидов для лечения боли при ОА сделали швейцарские исследователи E. Nüesch и соавт. (база данных

Cochrane) [23]. Они провели метаанализ исследований, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность различных препаратов этой группы: 3 РКИ перорального кодеина, 4 РКИ перорального оксикодона, 2 РКИ оксиморфина, по 1 РКИ ТДФ и перорального морфина. По сравнению с плацебо активная терапия обеспечивала статистически значимое облегчение страданий и улучшение функционального статуса; однако абсолютное значение благоприятного эффекта, по мнению авторов, было не слишком велико и не компенсировало высокий риск развития побочных эффектов. Так, лекарственные осложнения, требующие прерывания терапии, при назначении опиоидов возникали в 4 раза чаще, чем при использовании плацебо. Авторы высказывают мнение о нецелесообразности рутинного использования опиоидных анальгетиков при ОА.

Столь же скептическими являются выводы В. Martell и соавт. [24], выполнивших метаанализ 9 РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность опиоидных анальгетиков при лечении БНЧС. Анализ суммарных результатов 4 РКИ позволил заключить, что лечебное действие опиоидов не отличалось от такового плацебо. Лишь в 5 других исследованиях показано статистически значимое (но умеренное) снижение выраженности боли и улучшение функции позвоночника. Важно отметить, что формирование лекарственной зависимости и привыкания при использовании опиоидов наблюдалось у 5–24% больных.

Возможность развития лекарственной зависимости при длительном использовании как «сильных», так и «слабых» опиоидов вызывает серьезное беспокойство врачей и организаторов медицины. Хотя ряд специалистов указывает на достаточно низкий риск развития этого неприятного осложнения, ссылаясь на опыт большого числа клинических исследований, тем не менее данные В. Martell и соавт. свидетельствуют об обратном. Правда, нужно иметь в виду, что многие пациенты, включенные в анализируемые РКИ, до этого уже длительно получали опиоиды, т. е. имели определенную предрасположенность к развитию зависимости. Кроме того, у пациентов с хронической болью сложно выделить истинную физическую зависимость от психической. Ведь существенная часть лиц, вынужденных длительно принимать сильнодействующие анальгетики (особенно если те достаточно эффективны), отказываются ограничить их прием, опасаясь «прорыва» боли [25, 26].

Особенностью этого класса анальгетиков, в том числе и «слабых» опиоидов, является постепенное снижение эффекта, требующее повышения суточной дозы. В этом плане весьма показательным 3-летнее наблюдательное исследование эффективности полусинтетического опиоида оксикодона у 233 больных с ОА, БНЧС и диабетической полинейропатией. В целом терапия дала хорошие результаты и позволила успешно контролировать боль длительное время. Правда, подавляющее большинство участников выбыли из исследования по разным причинам, так что на момент его окончания их осталось только 39. При этом у 44% пациентов потребовалось увеличение дозы к концу 3-го месяца наблюдения, у 23% — к 4–6-му и у 17% — к 10–12-му месяцу [27].

Это положение подтверждает работа G. Franklin и соавт. [13]: если пациенты с БНЧС в первом квартале лечения получили в среднем суммарно 2364 ± 4019 мг оксикодона (в эквиваленте морфина), то к концу первого года (в тех случаях,

когда требовалось столь длительное лечение опиоидами) — уже 3824 ± 5998 мг.

Необходимость повышения дозы наркотических анальгетиков в процессе длительной терапии хронической боли — серьезная проблема, поскольку является одним из важнейших факторов формирования лекарственной зависимости. Естественно, что чем выше доза мощного анальгетика, тем сложнее отказаться от его приема (даже при возникновении тех или иных осложнений) или перейти на альтернативное лечение [28].

Важнейшей проблемой, связанной с применением опиоидов, как видно из приведенных выше данных, является их плохая переносимость. Часто они вызывают крайне неприятные побочные эффекты, с трудом поддающиеся контролю: тошноту, рвоту, запор, головокружение, головную боль, сонливость (и наоборот, бессонницу), вялость и т. д. Наркотические анальгетики (характерно для морфина) способны вызывать выброс гистамина, что иногда проявляется выраженной кожной (псевдоаллергической) реакцией. Не следует забывать и о риске опасных осложнений, которые в большей степени свойственны «сильным» опиоидам, но могут в ряде случаев возникать и при использовании более мягких представителей данной лекарственной группы. Это депрессия дыхания, задержка мочеиспускания, нарушения сердечного ритма (особенно часто при использовании метадона) [9, 28].

Центральные побочные эффекты опиоидов могут стать серьезной угрозой для пожилых пациентов с нарушениями функции опорно-двигательной системы и остеопорозом, поскольку хорошо известна связь между головокружением, нарушением сна и падениями. Вопрос о влиянии психотропных препаратов на частоту переломов крупных костей (в частности, шейки бедра) у пожилых являлся предметом специального анализа и ряда крупных популяционных исследований. Риск подобного осложнения тем более вероятен, если речь идет о длительном применении опиоидов без должного контроля за пожилым пациентом [29–31].

Сенсационные данные, заставляющие во многом пересмотреть представление о риске осложнений при использовании опиоидов, опубликованы в 2010 г. D. Solomon и соавт. [32] проанализировали серьезные осложнения на фоне приема различных анальгетиков у 12 840 жителей США, страдавших ОА крупных суставов (США, 1999–2005 гг.). Неселективные НПВП традиционно повышали риск развития желудочно-кишечных кровотечений; опиоиды и селективные НПВП (коксибы) были в этом плане гораздо безопаснее. Но риск кардиоваскулярных катастроф был максимальным не у лиц, получавших коксибы (HR 1,28), что было бы естественно, а на фоне приема опиоидов (HR 1,77). Самое неприятное, что наркотические анальгетики значительно увеличивали риск переломов, связанных с падениями (HR 4,47), чего не наблюдалось при лечении НПВП. В итоге опиоиды обусловили наибольший риск госпитализации из-за лекарственных осложнений (HR 1,68).

Приведенные здесь исследования наглядно демонстрируют, что при лечении опиоидами могут возникнуть определенные сложности и что они не являются магическим средством, разом прекращающим страдания больных. Очевидно, есть большой контингент лиц с заболеваниями опорно-двигательной системы, которым даже «сильные» опиоиды помогают очень слабо или не помогают совсем. Кроме того,

их переносимость и безопасность оставляют желать лучшего. Однако все это не дает оснований отказываться от их применения в терапевтической практике. Опиоиды — важный и нужный класс анальгетических препаратов, и задача современной медицины — разрабатывать способы их более успешного и безопасного применения.

В первую очередь для повышения эффективности опиоидов необходимо понять, в каких ситуациях они действуют наилучшим образом. Этот вопрос был предметом специального рассмотрения E. Kalso и соавт. [17], которые сравнивали лечебное действие ТДФ и морфина при хронической БНЧС. Результаты длительного масштабного исследования позволили сделать вывод, что единственным четким показателем, позволяющим прогнозировать успех длительного использования опиоидов, является выраженность облегчения боли в первые недели после начала терапии. Так, у подавляющего большинства пациентов, у которых к первому месяцу лечения опиоидами не достигнуто улучшения самочувствия, хорошего ответа на лечение не отмечалось и в дальнейшем.

Ни пол, ни возраст пациентов, ни исходная выраженность болевого синдрома на эффективность терапии не влияли. Правда, пациентам старшего возраста для хорошей анальгезии требовались меньшие дозы ТДФ и морфина, чем молодым. Важным фактором, который влиял на эффективность опиоидов, как показал мультивариантный анализ, было наличие нейропатической боли (нередкого проявления хронической БНЧС), при которой наркотические анальгетики оказались достоверно слабее, чем при ноцицептивной боли.

Важным фактом, который отмечен авторами, является дозозависимость терапевтического влияния опиоидов. Так, у пациентов, у которых в процессе титрования доза изучаемых препаратов была повышена до максимально допустимой (>100 мкг/ч для ТДФ и >390 мг/сут для морфина), эффективность купирования боли оказалась достоверно выше. Улучшение состояния $\geq 30\%$ по сравнению с исходным в этой подгруппе было достигнуто у 70% больных, а среди получавших меньшие дозы — у 54% ($p=0,043$) [17].

Предшествующая терапия опиоидами не снижает их эффективность. Такие данные были получены J. Peniston и E. Gould, изучавшими факторы, влияющие на лечебное действие оксиморфона у пациентов с хронической БНЧС. Материалом для анализа стали результаты 12-недельного плацебо-контролируемого РКИ ($n=347$). Оксиморфон существенно превосходил плацебо, хотя чаще вызывал лекарственные осложнения. При этом ни пол, ни возраст больных не влияли на его эффективность. Разницы в обезболивающем действии у лиц, которые впервые получали опиоиды или принимали их раньше, не было. Так, число отмен препаратов из-за неэффективности в этих подгруппах было равным (11,4 и 11,6%) [33].

Важными, но малоизученными проблемами остаются индивидуальная чувствительность к болевой стимуляции и особенности фармакодинамики опиоидов, которые могут влиять на их эффективность. Так, индивидуально низкий порог ощущения боли, который рассматривается в качестве одной из наиболее важных причин развития таких страданий, как фибромиалгия и хроническая БНЧС, может в существенной степени определять и выраженность действия обезболивающих средств. В то же время возможны мутации генов, отвечающих за различные варианты μ -рецепторов, снижающих их аффинность к молекулам экзогенных опиоидов. Эффект

данного типа анальгетиков также может изменяться вследствие мутаций гена цитохрома P450 и катехол-О-метилтрансферазы, отвечающих за метаболизм опиоидов и нейротрансмиттеров, играющих важнейшую роль в передаче болевого импульса. К сожалению, фармакогенетические исследования, которые позволяют определить индивидуальные особенности «поведения» того или иного лекарства в организме человека, из-за дороговизны и сложности интерпретации пока не вошли в широкую клиническую практику [34–36].

Как отмечено выше, одно из основных ограничений при использовании опиоидов — большое число побочных эффектов. Четких рекомендаций по их предупреждению не разработано. Для профилактики и купирования желудочно-кишечных осложнений целесообразно применять прокинетики центрального действия. Однако насколько эта мера эффективна, сказать трудно. Так, использование антагониста серотониновых рецепторов метоклопрамида в исследовании R. Langford и соавт. [18] привело лишь к умеренному облегчению тошноты и рвоты и не уменьшило число лиц, прервавших терапию ТДФ из-за этих неприятных симптомов.

Использование опиоидов имеет и социальный аспект, который также надо учитывать. Американские врачи нередко сталкиваются с ситуацией, когда больные с низким доходом продают опиоидные анальгетики, пользующиеся высоким спросом на нелегальном рынке. Кроме того, рецепт на наркотический препарат может быть украден или потерян и в дальнейшем стать предметом криминальной активности. Поэтому врач должен объяснить пациенту, что рецепт — важный документ и относиться к нему нужно ответственно. Крайне важно подтверждать, что пациент действительно принимает назначенное лекарство. С этой целью периодически проводят анализ мочи (экспресс-тест на наличие наркотиков) или даже высокоточную жидкостную хроматографию для точного определения концентрации конкретного препарата [9].

Больные, включенные в программу лечения хронической боли с использованием наркотических анальгетиков, должны подписывать информированное согласие. Важнейшей частью этого документа являются пункты о согласии на проведение регулярного врачебного контроля за соблюдением правил терапии опиоидами, включая подсчет принятых таблеток (или иной лекарственной формы). При этом отдельно оговариваются ситуации, в которых лечение будет прервано, в частности при развитии зависимости и нецелесообразном использовании препарата.

Правила применения наркотических анальгетиков в виде алгоритма «десять шагов» представлены в руководстве, выпущенном Американским обществом врачей интервенционной терапии боли (ASIPP) (табл. 2) [9].

Суммируя приведенные данные, для четкого понимания места опиоидов при лечении ревматических заболеваний приведем мнение ведущих американских экспертов, являющихся, как уже было отмечено, «законодателями моды» в этом вопросе. Их мнение выражено в руководстве ASIPP (2008) и основано на анализе всех доступных данных о применении опиоидов при лечении хронической боли у пациентов с неонкологическими заболеваниями (методические обзоры, метаанализы и результаты наиболее крупных РКИ). В соответствии с принятой в последние годы в США градацией эксперты определили «силу» рекомендации по использованию опиоидов как 2А — это «слабая» рекомендация. Она основана на доказательствах высокого уровня (по-

Таблица 2. «Десять шагов»: алгоритм длительного назначения опиоидов при хронической боли (адаптировано из [9])

«Десять шагов»	
1	Первоначальная всесторонняя оценка
2	Формулировка диагноза: рентгенологическое исследование, магнитно-резонансная, компьютерная томография, нейрофизиологическое исследование; оценка психологического статуса; точные диагностические мероприятия
3	Определение медицинских показаний (отсутствие улучшения от предыдущего лечения или необходимость дополнительной терапии): физикальная диагностика; оценка предыдущей обезболивающей терапии; оценка состояния больного; поведенческая терапия
4	Оценка соотношения пользы и риска терапии: принятие решения о целесообразности применения опиоидов
5	Определение цели терапии
6	Получение информированного согласия больного
7	Начальный этап подбора дозы (до 8–12 нед): начинать с маленьких доз; использовать комбинацию опиоидов, НПВП и адъювантной терапии Прекращение лечения: при отсутствии обезболивания; при появлении побочных эффектов; при отсутствии улучшения функционального статуса
8	Стабильная фаза (умеренные дозы) с ежемесячным контролем эффекта (оценка по четырем «а»): аналгезия; активность; абберантное поведение; анализ побочных эффектов Лечение побочных эффектов
9	Наблюдение за выполнением назначений: контроль за рецептами; выявление приема запрещенных средств; подсчет упаковок использованного препарата
10	Оценка результатов: хороший — продолжить лечение: использование стабильной дозы; эффективное обезболивание и хорошая физическая активность; отсутствие злоупотребления и побочных эффектов плохой — прекратить лечение: существенное повышение дозы; отсутствие значимого обезболивания, низкая физическая активность; злоупотребление препаратом; развитие побочных эффектов; несоблюдение назначений

лученных в ходе хорошо организованных РКИ и масштабных наблюдательных исследованиях), свидетельствующих о том, что преимущества опиоидов граничат с риском и проблемами. «Слабость» рекомендации говорит о том, что опиоидные анальгетики могут быть эффективны далеко не всегда и их действие зависит от клинической ситуации и социального уровня пациента [9].

Трамадол

Трамадол (4-фенил пиперидиновый аналог кодеина) — единственный *реально* доступный российским ревматологам опиоид на момент написания данной статьи [5]. Препарат разработан немецкой компанией «Грюненталь» в 1962 г. и с конца 70-х годов прошлого века (начал продаваться в Европе в 1977 г.) и по сегодняшний день является одним из наиболее известных и продаваемых обезболивающих средств во всем мире. Трамадол — центральный анальгетик с комбинированным действием и свойствами слабого агониста μ -, Δ - и κ -опиоидных рецепторов: он связывается с ними в 6000 раз слабее, чем морфин, и в 5–10 раз слабее, чем кодеин. Тем не менее трамадол вызывает стойкую стимуляцию опиоидной антиноцицептивной системы, уступая морфину по обезболивающему потенциалу примерно в 10 раз. Кроме того, препарат проявляет свойства селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина, что сближает его с антидепрессантами из группы СИОЗС, обеспечивая дополнительный путь воздействия на восходящую передачу болевого импульса. Кроме того, тра-

мадол влияет на Ca^{2+} -каналы мембраны нейронов, снижая чувствительность нервных окончаний и ослабляя болевую афферентацию. При этом способность трамадола оказывать действие на серотонинергическую систему может иметь даже большее значение для получения быстрого анальгетического эффекта, чем его потенциал слабого агониста μ -рецепторов [4, 5, 37, 38].

Столь многоплановое влияние обеспечивает успех при использовании трамадола в тех ситуациях, когда классические опиоиды и неопиоидные анальгетики оказываются малоэффективными, в частности при невропатической боли и фибромиалгии [39–42].

Примером успешного применения трамадола при фибромиалгии является исследование R. Bennett и соавт., в котором 313 пациентов с фибромиалгией, испытывавших выраженную распространенную боль, в течение 3 мес получали комбинированный препарат трамадол 37,5 мг + парацетамол 325 мг 4 раза в сутки или плацебо. Оценку эффективности проводили через 3 мес. Отмечена четкая разница между основной и контрольной группами: выраженность боли (по ВАШ) в конце исследования составила 53 и 65 мм ($p < 0,001$), облегчение боли (6-балльная шкала) — $1,7 \pm 1,4$ и $0,8 \pm 1,3$ пункта ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалось существенное улучшение качества жизни, что выразилось в статистически значимом различии ряда показателей SF-36, а также FIQ [41].

Одно из первых исследований, в котором показан хороший терапевтический потенциал трамадола при фи-

бромииалгии, проведено в нашей стране (Н.В. Чичасова и соавт.) [42].

Важным достоинством трамадола является обилие лекарственных форм: он представлен в виде простых таблеток, таблеток и капсул с контролируемым высвобождением (в том числе 24-часового действия), ректальных свечей и раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Для ревматологической практики трамадол имеет чрезвычайно большое значение, поскольку по многим параметрам является наиболее приемлемой альтернативой НПВП. При этом опыт использования трамадола для купирования хронической боли при ревматических заболеваниях достаточно велик и документирован серией хорошо организованных РКИ, что позволяет сделать выводы о его достоинствах и недостатках. Наибольший опыт применения трамадола связан с лечением хронической боли при ОА. Его анальгетический потенциал у таких пациентов доказан в многочисленных масштабных хорошо организованных исследованиях. Однако эффективное обезболивание в большинстве случаев достигается лишь при использовании средних и высоких (≥ 200 мг/сут) доз препарата.

Такие выводы можно сделать, например, на основании данных исследования G. Vorgesanger и соавт., испытывавших различные дозы трамадола (100–400 мг) у 317 больных с гонартрозом и коксартрозом. Через 12 нед терапии лишь использование 300 мг трамадола обеспечило статистически значимое (по сравнению с плацебо) уменьшение боли и улучшение функции суставов. Вместе с тем назначение меньших доз все же дало улучшение по некоторым параметрам: уменьшились выраженность симптомов, связанных с нарушениями сна, боль в ночное время и при пробуждении [43].

Аналогичные данные, опубликованные в этом году, получены в масштабном 12-недельном исследовании B. Delemos и соавт. [44]. Исследуемую группу составил 1001 пациент с ОА коленного или тазобедренного суставов, испытывающий выраженную боль: >40 мм по ВАШ. Больные были включены в 5 групп в соответствии с назначенной терапией: трамадол 100; 200 и 300 мг/сут, цефексиксид 200 мг (в качестве оценки чувствительности модели) и плацебо. Эффективность терапии оценивали по динамике индекса WOMAC (шкала боли и функциональных нарушений) и общей оценке самочувствия. Оказалось, что лишь наибольшая доза трамадола (300 мг) обеспечивала значимое улучшение общего самочувствия пациентов. Но достоверного влияния на показатели WOMAC при использовании этого препарата не отмечено. При этом цефексиксид, выступавший в качестве «эталоны», оказался стабильно эффективным — при его использовании улучшение состояния было более отчетливо выражено, чем при применении плацебо.

Наилучшим способом применения трамадола при ревматических заболеваниях, если изначально прогнозируется длительное лечение, является «титрование» дозы, начиная с минимальной, с постепенным ее повышением до индивидуально эффективной, как это было сделано в 4-недельном перекрестном РКИ эффективности трамадола при ОА [45]. Сто больных ОА принимали трамадол в дозе 150 мг/сут, ежедневно увеличивая ее до 400 мг/сут. После 4 нед наблюдения в каждой фазе исследования отмечена статистически достоверная разница между активным лечением и действием плацебо по всем параметрам оценки. Однако достигнутые результаты едва ли можно признать превосходными. Напри-

мер, выраженность боли по ВАШ после применения трамадола и плацебо составила $37,4 \pm 23,9$ и $45,1 \pm 24,3$ мм ($p=0,0009$), а значение шкалы боли WOMAC — $189,4 \pm 105,0$ и $230,0 \pm 115,4$ ($p=0,0001$). Интересно, что предпочтение трамадолу отдали 55,8% больных, а 44,2% посчитали более эффективным плацебо или не определились с выбором.

В одном из наиболее крупных исследований эффективности трамадола при ОА [46] 552 больных гонартрозом в течение 12 нед получали 200 или 300 мг трамадола (1 раз в день, лекарственная форма с замедленным высвобождением) или плацебо. В качестве дополнительного анальгетика применяли парацетамол. В итоге в обеих лечебных группах отмечалось более значимое улучшение, чем в контроле. Так, значимое улучшение после начала приема трамадола 200 и 300 мг/сут отметили 75 и 80% больных, улучшение индекса WOMAC на 50% и более было у 46 и 43%, что можно оценить как превосходный результат. Правда, аналогичное улучшение было достигнуто и у 32% больных, получавших плацебо, но этот показатель был достоверно меньше, чем в группах лечения ($p<0,05$). Негативным моментом оказалась высокая частота (87%) типичных побочных эффектов у лечившихся трамаделом, но эти осложнения были в основном умеренно или слабо выражены.

В 2007 г. M. Cepeda и соавт. [47] представили данные метаанализа 11 РКИ, в которых изучалась сравнительная эффективность трамадола (в качестве монотерапии и в комбинации с парацетамолом) при ОА. Всего участниками данных исследований стали 1939 больных, причем 1019 получали трамадол и трамадол/парацетамол, а 920 — плацебо или иные обезболивающие препараты. Согласно полученным результатам, трамадол оказывал значимое, но весьма умеренное терапевтическое действие. Так, по сравнению с плацебо уменьшение боли в среднем составило $-8,5$ пункта по 100-миллиметровой ВАШ (т. е. 12% по сравнению с исходным уровнем); у 1 из 6 больных отмечалось умеренное улучшение общего самочувствия и на 8,5% — улучшение индекса WOMAC в отношении скованности и нарушения функции. Расплатой за облегчение боли была достаточно высокая частота побочных эффектов — по сравнению с плацебо они отмечались у каждого 5-го больного, а у каждого 8-го стали причиной прерывания терапии.

Другой «классической» областью применения трамадола является купирование острой и хронической БНЧС. Эффективность трамадола при этой патологии достаточно высока, что демонстрируют данные нескольких крупных исследований. Так, G. Ruoff и соавт. [48] оценили действие комбинированного препарата трамадола 37,5 мг и парацетамола 325 мг у 318 больных с хронической БНЧС. Участники исследования после постепенного повышения дозы получали по 1 или 2 таблетки активного препарата 4 раза в день или плацебо в течение 3 мес. Применение трамадола в комбинации с парацетамолом обеспечило существенное улучшение по сравнению с плацебо по всем параметрам, которые использовали для оценки уровня боли и качества жизни (ВАШ, удовлетворенность лечением, SF-36 и др.). Однако у части больных лечение оказалось абсолютно неэффективным — общее число отмен по этой причине в группе активной терапии составило 22,1% (41,0% при использовании плацебо; $p<0,001$). Другой проблемой стала переносимость. Осложнения, связанные с трамаделом, возникали достаточно часто: тошнота — у 13,0%, сонливость — у 12,4%, запор — у 11,2%.

Аналогичное по плану, длительности и числу больных ($n=336$) исследование проведено Р. Peloso и соавт. [49]. Как и в предыдущем клиническом испытании, комбинация трамадола и парацетамола по сравнению с плацебо давала гораздо лучшие результаты. Средний уровень боли к концу наблюдения составил 47,4 и 62,9 мм по ВАШ ($p<0,001$), а число больных, удовлетворенных лечением, — 63,6 и 25,2% ($p<0,001$) соответственно.

В более позднем исследовании [50] проводилось 10-дневное сравнение эффекта трамадола и его комбинации с парацетамолом у 119 больных с подострой БНЧС. Адекватный уровень обезболивания (от «удовлетворительного» до «превосходного») был достигнут у 81,6 и 82,9% больных. Переносимость комбинированного препарата была лучше (ее оценили как хорошую 84,3% больных), чем «чистого» трамадола (лишь 68,8%).

Вообще переносимость трамадола является серьезной (если не главной) проблемой, ограничивающей его широкое использование. Не менее 25–30% больных, получающих этот препарат, отмечают такие неприятные ощущения, как нарушение сна, головная боль, головокружение, слабость, потливость, тошнота и рвота, а также запор. В редких случаях возникают нейropsychические расстройства, которые можно связать с серотонинергическим влиянием препарата — моторные нарушения, тремор, депрессия, панические атаки и др. По данным клинических исследований, от 10 до 20% больных прекращают использовать трамадол из-за побочных эффектов [51].

Предметом особого внимания является риск развития лекарственной зависимости. Большинство экспертов как за рубежом, так и в России считают, что опасность данного осложнения невелика, и это несомненное достоинство трамадола. Данный вопрос активно изучался. Так, в 1999 г. в США опубликована работа, посвященная риску развития привыкания у американских потребителей этого лекарства. Трамадол появился на фармакологическом рынке США лишь в 1995 г. именно как лекарственное средство, не вызывающее привыкания и не требующее контроля за выпиской. Однако в первое время контроль со стороны FDA был весьма жестким. Оказалось, что число эпизодов формирования зависимости за первые 18 мес использования препарата было ничтожно мало — 2 на 100 тыс. пациентов. Последующее наблюдение показало, что и это число склонно к снижению: к 1998 г. оно составляло менее 1 случая на 100 тыс. потребителей трамадола [52].

Определению риска формирования лекарственной зависимости при использовании трамадола было посвящено исследование Е. Adams и соавт. [53], в котором 11 352 пациента с хронической болью в течение 12 мес получали трамадол, НПВП или гидрокодон. В процессе наблюдения проводили серию опросов пациентов для выявления нарушений при использовании лекарств, указывающих на формирование зависимости (повышение дозы препаратов без назначения врача, использование изучаемых лекарств с иной целью и невозможность прервать терапию или отказаться от нее). Такие признаки отмечены у 2,5% больных, принимавших НПВП, 2,7% — трамадол и 4,9% — гидрокодон. Как видно, риск развития лекарственной зависимости при использовании трамадола фактически такой же, как при использовании ненаркотических анальгетиков, и заметно ниже, чем при лечении «слабыми» опиоидами.

Тем не менее в реальной клинической практике встречаются случаи формирования зависимости к трамадолу и эпизоды тяжелого абстинентного синдрома, связанные с прерыванием лечения [54–56]. Важные данные, подтверждающие такую возможность, получены в недавнем исследовании немецких ученых [57], в котором участвовали 9 пациентов с опиоидной зависимостью, принимавших трамадол в дозе 200 или 800 мг/сут. В ходе двойного слепого РКИ они получали плацебо, налоксон (антагонист опиоидов) или гидроморфон. Тест с налоксоном (он указывает на наличие физической зависимости), к сожалению, был положительным — после введения этого лекарства у лиц, принимавших трамадол, отмечалось появление симптомов абстиненции, чего не наблюдалось на фоне плацебо. Этот эффект был выше при использовании высокой дозы трамадола. Но при этом трамадол не уменьшал эффективность гидроморфона.

Pharmaceutical Research Institute (США) — независимое некоммерческое учреждение, занимающееся фармакологическими исследованиями, — к 2003 г. собрал 621 сообщение о развитии зависимости и/или абстинентного синдрома, связанных с приемом коммерческого препарата трамадола (ультрам). Поскольку многие случаи подобных осложнений носят стертый характер, для их выявления необходим тщательный контроль за состоянием пациентов [58].

Шведские ученые [59] представили анализ 104 документированных случаев развития зависимости при лечении трамадолом (1995–2006 гг.). Большинство больных (58%) составляли женщины, примерно треть из них имели ранее проблемы с наркотиками. Большинство (69%) случаев сопровождалось выраженными симптомами, потребовавшими госпитализации и дезинтоксикации.

Печально, но в ряде регионов мира трамадол оказался весьма популярным нелегальным наркотическим средством. Так, в апреле 2010 г. авторитетная британская газета «Гардиан» опубликовала статью «Контрабанда обезболивающего средства трамадола в сектор Газа», рассказывающую о злоупотреблении этим препаратом в Палестине [60]. По мнению автора статьи, тяжелая экономическая и социальная ситуация, сложившаяся в секторе Газа на фоне противостояния правящей в Палестине партии Хамас и руководства Израиля, заставляет многих молодых палестинцев искать забвения в психотропных лекарствах. Резкий рост потребления трамадола (в основном он поступает в Палестину из Египта), который невозможно оправдать медицинскими целями, вызывает серьезное беспокойство местной администрации. Вот что заявил Associated Press местный житель 25-летний студент Халил: *«Мы все живем в тяжелой психологической ситуации, и мы используем трамадол, чтобы забыть наши ежедневные заботы и проблемы. Я обращаюсь к трамадолу и могу забыть все это»*. Местные врачи сообщают, что им приходится сталкиваться с абстинентным синдромом, связанным с использованием трамадола. Ситуация осложнилась настолько, что чиновники Хамас недавно показательно сожгли на площади 2 млн таблеток контрабандного трамадола. После таких публикаций едва ли можно говорить об отсутствии у трамадола наркотических свойств.

Как было отмечено выше, в ряде случаев после отмены трамадола развивается абстинентный синдром, причем его проявления могут существенно отличаться от типичных проявлений абстиненции, связанной с классическими опиоидами. Причиной этого, очевидно, является воздейст-

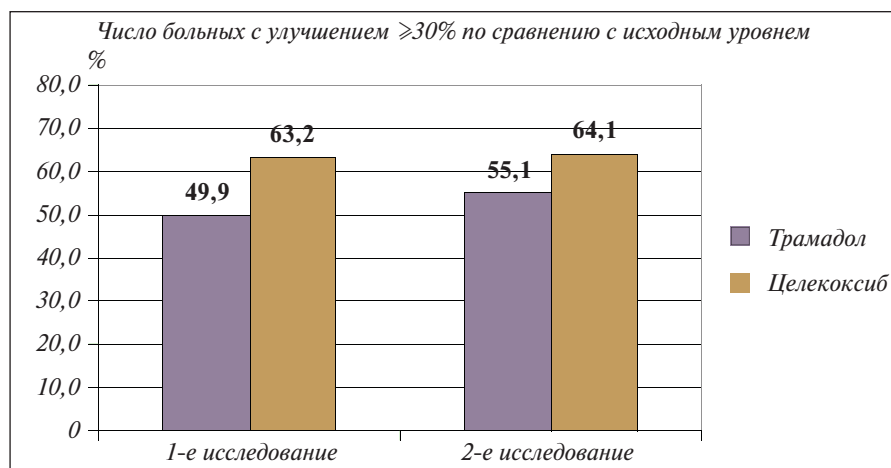


Рис. 2. Сравнение эффективности трамадола 200 мг/сут и целекоксиба 400 мг/сут у больных с хронической БНЧС (2 идентичных по плану РКИ, $n=1598$, 6 нед)

вие трамадола на серотонинергическую систему. Описывается развитие панических атак, галлюцинаций, тревоги, депрессии, парестезии, потливости, сердцебиения, синдрома беспокойных ног, чиханья, бессонницы, тремора и др. По данным американских специалистов, соотношение таких случаев и эпизодов «обычной» (опиоидной) абстиненции составляет 1:8. При этом длительность абстинентного синдрома после прекращения приема трамадола может достигать 7 дней, что существенно больше, чем после использования обычных опиоидов. Хотя подавляющее большинство случаев развития зависимости и абстиненции связано с длительным использованием высоких доз трамадола, появление данных осложнений во многом определяется индивидуальной чувствительностью. Поэтому в некоторых ситуациях серьезные нейropsychиатрические проблемы могут возникать и после кратковременного приема препарата [61, 62].

Сравнение опиоидов и НПВП

Опиоиды и трамадол как анальгетики центрального действия имеют как минимум два важных преимущества по сравнению с НПВП. Первое из них — принципиальное различие в механизмах анальгезии, которое позволяет с успехом использовать их при нейропатической боли и фибромиалгии, когда НПВП малоэффективны. Второе — отсутствие риска развития типичных для НПВП опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы [2, 8].

Однако по эффективности при ревматических заболеваниях симптоматическая терапия опиоидами не только не превосходит, но и, по некоторым данным, уступает НПВП; кроме того, в отношении суммарной переносимости опиоиды отчетливо проигрывают последним. Это демонстрирует серия клинических исследований, результаты некоторых приведены ниже. D. Parf и соавт. [63] в 8-недельном РКИ провели сравнение лечебного действия диклофенака 100 мг/сут и декстропроксифена в дозе 180 мг/сут (в комбинации с парацетамолом 2 г/сут) у 846 больных ОА. Диклофенак оказался достоверно эффективнее — снижение выраженности боли было в среднем больше на 8% ($p=0,05$), а улучшение физической активности — на 13% ($p=0,01$). При этом побочные эффекты, связанные с влиянием на ЦНС, достоверно чаще возникали при использовании опиоидного препарата, в частности нарушение сна отмечено у 21 и 50 больных

в каждой группе ($p=0,01$). Правда, диклофенак достоверно чаще вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ: диспепсия отмечена у 40 и 18 больных соответственно ($p=0,01$).

В другом исследовании, проведенном B. Metscher и соавт. [64], сравнивали трамадол 50 мг 3 раза в день и декскетопрофен 25 мг 3 раза в день у 192 больных с БНЧС, испытывающих выраженную боль (ВАШ > 50 мм). Все больные в качестве дополнительного анальгетика получали парацетамол до 2 г/сут. К 4-му дню исследования декскетопрофен демонстрировал достоверно больший клинический эффект (на 22,9%). При этом весьма показательно, что дополнительный прием парацетамола перестал быть

необходимым в основной группе уже после первого дня лечения, в то время как принимавшим трамадол использование парацетамола требовалось в среднем 3 дня ($p=0,011$).

В недавнем исследовании A. Beaulieu и соавт. [65] сравнивали влияние диклофенака 75–100 мг/сут или трамадола 200–400 мг/сут на основные симптомы заболевания у 107 больных с кокс- и гонартрозом в течение 8 нед. При этом доза как диклофенака, так и трамадола варьировала в зависимости от полученного эффекта и выраженности боли, а больные в обеих группах в качестве дополнительного анальгетика могли получать парацетамол. В обеих группах отмечены достоверное снижение боли, скованности и улучшение функции пораженных суставов, причем эффективность препаратов была практически одинаковой. При этом в работе D. Parf, опиоид-зависимые побочные эффекты также достоверно чаще возникали у больных, получавших трамадол.

В хорошо организованном двойном слепом перекрестном исследовании чешских ученых [66] 60 больных ОА крупных суставов в течение 4 нед получали трамадол 50–100 мг 3 раза в день или диклофенак 25–50 мг 3 раза в день в режиме «по требованию». Достоверной разницы по эффективности трамадола и диклофенака в отношении уменьшения боли и улучшения функционального статуса не отмечено. Однако на фоне приема трамадола побочные эффекты возникали гораздо чаще (20% случаев), чем при использовании диклофенака (всего 3%).

Наиболее показательным сравнением трамадола и НПВП стали 2 масштабных и сходных по плану РКИ, проведенных J. O'Donnell и соавт. [67] (суммарно 1598 больных). Исследуемую группу составили пациенты с хронической БНЧС, которым назначали целекоксиб по 200 мг 2 раза в день или трамадол по 50 мг 4 раза в день на 6 нед. Основным критерием оценки эффективности являлся благоприятный ответ на лечение (уменьшение боли не менее чем на 30% от исходного уровня на момент окончания исследования). В обеих работах целекоксиб отчетливо демонстрировал большее облегчение страданий, чем трамадол: в первой из них число пациентов, у которых отмечалось улучшение более чем на 30%, составило 63,2 и 49,9%, во второй — 64,1 и 55,1% ($p=0,001$) (рис. 2). При этом число побочных эффектов на фоне приема трамадола оказалось гораздо выше — из-за лекарственных осложнений пришлось прервать

лечение у 16% получавших этот препарат и лишь у 4% — цефекоксиб (что в 4 раза реже!).

Сравнение трамадола и других опиоидных анальгетиков

В немногочисленных прямых сравнениях трамадола и других опиоидов у пациентов с ревматическими заболеваниями трамадол не уступал классическим представителям этой лечебной группы по анальгетическому потенциалу, но и не превосходил их по переносимости. Так, М. Karlsson и А. Berggren [68] провели 12-недельное открытое сравнение эффективности трамадола и ТДС с бупренорфином у 134 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Дозу препаратов постепенно титровали до максимально переносимой: 20 мкг/ч для ТДС и 400 мг/сут для трамадола. Причем в течение всего периода исследования они также могли принимать в качестве дополнительного анальгетика парацетамол до 4 г/сут. Лечебное действие определяли по динамике боли, оцениваемой по 11-балльной шкале. В итоге различий в эффективности не выявлено (в среднем -2,26 и -2,01 балла соответственно). Из пациентов, закончивших исследование, 70,1% и 70,5% посчитали бупренорфин и трамадол эффективными средствами и были готовы продолжить терапию. При этом отмен из-за побочных эффектов было в 2 раза больше при лечении трамадом (29,2%), чем ТДС (14,5%).

В исследовании F. Müller и соавт. [69] сравнивали эффективность трамадола (таблетки 50 мг) и комбинированного препарата, содержащего 30 мг кодеина и 500 мг парацетамола. Исследование носило перекрестный характер, 55 пациентов с хронической БНЧС получали последовательно (с недельными периодами «отмывки») 7-дневные курсы трамадола по 2 таблетки или комбинацию кодеина и парацетамола. Оба препарата назначали 3 раза в сутки. Как показали результаты исследования, эффективность препаратов не различалась — на удовлетворительное или хорошее облегчение боли указали более 80% больных. Однако переносимость трамадола была явно хуже — как хорошую ее оценили лишь 69% больных, в то время как хорошую переносимость кодеина отметили 81%.

С. Wilder-Smith и соавт. [70] провели открытое сравнение эффективности 200 мг трамадола и 120 мг дигидрокодеина у 60 больных ОА с выраженной (несмотря на прием НПВП) суставной болью. Контролем служили 30 больных, получавших только НПВП. Согласно полученным данным, трамадол превосходил дигидрокодеин по ряду параметров, в частности по облегчению боли в покое. Оба опиоида были эффективнее, чем только НПВП. В этой работе в отличие от двух предыдущих отмечена лучшая переносимость трамадола, чем наркотического анальгетика, в том числе меньшее число таких осложнений терапии, как запор.

Данные о сравнительной переносимости трамадола и наркотических анальгетиков в реальной клинической практике достаточно противоречивы. Так, в 2010 г. увидело свет исследование D. Solomon и соавт. [71], в котором изучали сравнительную частоту осложнений при использовании 5 опиоидных препаратов — кодеина, гидроксона, оксикодона, пропоксифена и трамадола при купировании боли у онкологических пациентов. Авторы собрали информацию о назначении этих опиоидов в 2 штатах США (1996–2005 гг., 6275 пациентов). Трамадол оказался наиболее безопасным — его использование не ассоциировалось с повышением риска кардиоваскулярных осложнений, переломов и общей смертности. В то же время длительное применение кодеина отчетливо увеличивало опас-

ность кардиоваскулярных катастроф (RR 1,62) и общую смертность (RR 2,05). Максимальный риск летального исхода отмечен при использовании оксикодона (RR 2,43), вероятно, из-за повышения частоты падений и переломов.

Иные результаты получили французские ученые [72]. Они провели сравнение частоты спонтанных сообщений об осложнениях, связанных с приемом трамадола, декспропоксифена и кодеина (все в комбинации с парацетамолом) с 1987 по 2006 г. Любопытно, что авторы относят данные препараты к анальгетикам «второй линии». Как показал проведенный анализ, трамадол вызывал побочные эффекты существенно чаще, чем другие «слабые» опиоиды: 44,5; 24,9 и 12,5 на 100 тыс. пациентов/лет; аналогичное соотношение касалось и серьезных лекарственных осложнений.

Комбинация опиоидных и неопиоидных анальгетиков

Итак, представленные данные показывают, что монотерапия опиоидами далеко не всегда может оправдать ожидания врачей. Гораздо выгоднее оперировать комбинацией препаратов с различными механизмами обезболивающего действия. Это положение подтверждается рядом достаточно крупных РКИ, демонстрирующих выгоду комбинированного применения опиоидов, НПВП или парацетамола.

Так, в 7-дневном РКИ [73] (n=277) установлено статистически значимое улучшение у больных РА, получавших комбинацию трамадола и парацетамола, по сравнению с плацебо. Правда, выраженность эффекта была умеренной: снижение уровня боли в среднем на 1,04 балла по 6-балльной шкале (плацебо — 0,78 балла). При этом побочные эффекты стали причиной прерывания терапии у 19 и 3% больных соответственно (p=0,001).

R. Emkey и соавт. [74] оценивали эффективность комбинированной терапии селективными НПВП и коммерческого препарата трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг у 306 больных ОА, которые регулярно принимали цефекоксиб (>200 мг) или рофекоксиб (>25 мг), но тем не менее страдали от сохраняющейся интенсивной боли в суставах ≥ 50 мм по ВАШ. На фоне продолжения приема НПВП половина больных дополнительно получала препарат трамадол/парацетамол от 4 до 8 таблеток в сутки, а половина — плацебо. Активная терапия позволила добиться значимого успеха по многим параметрам: суммарное облегчение боли, функциональный статус (по WOMAC) и SF-36. Так, среднее значение боли на фоне комбинированной терапии снизилось до 41,5 мм, а на фоне монотерапии НПВП — до 48,3 мм (различие небольшое, но статистически значимое; p=0,025).

Существенное повышение анальгетического потенциала опиоидов при их комбинации с парацетамолом подтверждает серия исследований, в которых эти препараты использовали для купирования острой боли. L. Toms и соавт. [75] провели метаанализ 26 РКИ (2295 больных), в которых оценивали эффективность лекарств, содержащих кодеин и парацетамол, для послеоперационного обезболивания. Полученные данные показали успешность подобного сочетания — значимое уменьшение выраженной боли в среднем у 50% больных (плацебо — лишь у 20%). При этом наблюдалась несомненная зависимость между дозой парацетамола (при стабильной дозе опиоида) и достигнутым улучшением: индекс NNT для 800–1000 мг составил 2,2 (1,8–2,9), для 600–650 мг — 3,9 (2,9–4,5).

Не менее удачным оказалось сочетание трамадола и парацетамола. Это подтверждает метаанализ 7 исследований

[76], в которых эффективность данной комбинации оценивали при стоматологических, гинекологических и ортопедических операциях. Так, в исследовании J. Friske и соавт. [77] 456 пациентов, испытывающих боль после удаления зуба, получали по 2 таблетки, содержащие 37,5 мг трамадола + 325 мг парацетамола, только 50 мг трамадола или плацебо. Комбинированная терапия была достоверно эффективна по всем оцениваемым параметрам — общее облегчение боли (по шкале 0–24) через 5 ч после манипуляции в среднем составило 7,4; 2,5 и 1,5 соответственно ($p < 0,001$).

Как показывают результаты исследования M. Palangio и соавт. [78], сочетанное применение опиоида и НПВП может быть более эффективным, чем аналогичная комбинация с парацетамолом. 469 пациентов с хронической болью, большинство из которых страдало ОА или БНЧС, в течение 4 нед получали 7,5 мг оксикодона + 200 мг ибупрофена (1 или 2 таблетки на прием) или 30 мг кодеина + 300 мг парацетамола (2 таблетки на прием). Эффективность терапии оценивалась по уменьшению выраженности боли (по 10-балльной шкале), количеству приемов лекарств, общей оценке состояния и прерыванию терапии из-за неэффективности. Пациенты принимали препараты 3–4 раза в день в режиме «по требованию». Оказалось, что комбинация 2 таблеток оксикодона и ибупрофена давала более мощное и стойкое облегчение боли, чем комбинация 2 таблеток кодеина и парацетамола: уменьшение боли составило $2,25 \pm 0,89$ и $1,85 \pm 0,96$ балла соответственно ($p < 0,001$). Лечение было прервано из-за неэффективности у 1,3 и 7,5% больных. Правда, как обычно при использовании опиоидов возникла проблема с переносимостью терапии, и максимальная эффективность сопровождалась максимальным числом побочных эффектов. Они стали причиной отмены терапии у 26,1% больных в группе оксикодона/ибупрофена.

Заключение

Опиоиды — мощный инструмент контроля боли при ревматических заболеваниях. Они обладают высоким анальгетическим потенциалом и могут с успехом применяться у пациентов с РА, ОА, хронической БНЧС, а также при других состояниях, сопровождающихся сильной и длительной болью. В ревматологической практике могут использоваться (при наличии показаний) любые опиоиды, включая наиболее сильные — морфин и фентанил. Хороший терапевтический потенциал опиоидов подтвержден множеством клинических и наблюдательных исследований, а также длительным опытом их применения в США и Западной Европе. Однако назначение опиоидов требует серьезной ответственности врача, точной диагностики причины и характера боли, тщательного наблюдения за состоянием пациента и хорошего знания фармакологических свойств этого класса анальгетиков.

Следует помнить, что использование опиоидов не приводит к полному купированию боли у большинства боль-

ных, хотя и значительно уменьшает их страдания; более того, у части пациентов (10–20%) они оказываются совершенно неэффективными. Залогом успеха при назначении опиоидных анальгетиков является применение индивидуально подобранной, обычно высокой, дозы препарата, которую постепенно повышают (титруют), ориентируясь на соотношение полученного эффекта и переносимости.

Для повышения объективности при определении анальгетического действия опиоидов рекомендуется применять стандартные методы оценки выраженности боли, такие как ВАШ. Необходим хороший контакт с пациентом. Целесообразно сразу же обсудить с больным *реальные* цели, которые могут быть достигнуты при назначении опиоидов (например, «через 2 нед боль может уменьшиться наполовину»).

Опиоиды способны вызывать серьезные побочные эффекты, которые становятся причиной прерывания терапии у 15–20% больных. Относительно редкие, но крайне неприятные осложнения — абстинентный синдром и привыкание. Кроме того, опиоиды традиционно являются объектом криминальной активности. Все это существенно ограничивает их применение в широкой клинической практике и делает препаратами «второй линии». Поэтому следует четко понимать показания к их назначению — это неэффективность высоких доз НПВП и парацетамола, а также невозможность назначения НПВП из-за риска осложнений. К последней ситуации следует отнести необходимость активной обезболивающей терапии у больных с недавним желудочно-кишечным кровотечением, открытой язвой верхних отделов ЖКТ или высоким кардиоваскулярным риском (например, нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом или инсультом).

Терапия опиоидами по возможности должна проводиться в комбинации с НПВП и/или парацетамолом, поскольку такой подход позволяет повысить ее эффективность и снизить дозу опиоидов (а значит, уменьшить риск осложнений). Отмена опиоидных анальгетиков должна проводиться при существенном снижении выраженности болевых ощущений, постепенно, чтобы предупредить развитие абстиненции и «прорыва боли».

Наиболее доступным опиоидным анальгетиком в России является трамадол. Особые возможности этого препарата (свойства СИОЗС) позволяют применять его в тех ситуациях, когда классические опиоиды и НПВП малоэффективны — прежде всего при фибромиалгии. Однако при ОА и БНЧС его эффективность не выше, чем НПВП, а побочные эффекты достаточно часты. Использовать трамадол следует по общим показаниям и с теми же предосторожностями, что и опиоидов в целом. Трамадол редко (по сравнению с другими опиоидами) вызывает абстиненцию и зависимость, но тем не менее следует учитывать возможность развития этих осложнений, особенно при длительном применении его высоких доз.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium-medicum 2000;2(12):16–21.
3. Borenstein D. The role of the rheumatolo-

- gist in managing pain therapy. Nat Rev Rheumatol 2010;6:227–31.
4. Trescot A., Datta S., Lee M. et al. Opioid Pharmacology. Pain Physic 2008 (Opioid Special Issue)11:133–53.
5. Ананьева Л.П. Применение наркотических анальгетиков при лечении

- хронической неонкологической боли. РМЖ, 2008;16(Спец. выпуск «Болевой синдром»):21–7.
6. Lang L., Pierer M. Stein C. et al. Opioids in rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci 2010;1193(1):111–6.
7. Trescot A., Glaser S., Hansen H. et al.

- Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physic* 2008;11:181–200.
8. Schnitzer T. Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain. *Am J Med* 1998;27;105(1B):45–52.
 9. Trescot A., Helm S., Hansen H. et al. Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physic* 2008(Opioids Special Issue)11:5–62.
 10. Pesce A., West C., Rosenthal M. et al. Marijuana correlates with use of other illicit drugs in a pain patient population. *Pain Physic* 2010;13(3):283–7.
 11. Cohen P. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part one of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009;23(1):4–25.
 12. Manchikanti L., Singh A. Therapeutic opioids: A ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physic* 2008;11:63–89.
 13. Franklin G., Rahman E., Turner J. et al. Opioid use for chronic low back pain: A prospective, population-based study among injured workers in Washington state, 2002–2005. *Clin J Pain* 2009;25(9):743–51.
 14. Rathmel J. A 50-Year-Old Man With Chronic Low Back Pain. *JAMA* 2008;299(17):2066–77.
 15. Increases in Methadone-Related Deaths: 1999–2004. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/methadone1999-04/methadone1999-04.htm>.
 16. Brattwall M., Turan I., Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 — a retrospective patient record review. *J Pain Res* 2010;3:131–5.
 17. Kalso E., Simpson H., Slappendel R. et al. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC Med* 2007;5:39.
 18. Langford R., McKenna F., Ratcliffe S. et al. Transdermal Fentanyl for Improvement of Pain and Functioning in Osteoarthritis. A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthr Rheum* 2006;54(6):1829–37.
 19. Caldwell J., Rapoport R., Davis J. et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:278–91.
 20. Herrero-Beaumont G., Bjorneboe O., Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 2004;24(6):325–32.
 21. Berliner M., Giesecke T., Bornhövd K. Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clin J Pain* 2007;23(6):530–4.
 22. Hale M., Tudor I., Khanna S. et al. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007;29(5): 874–88.
 23. Nüesch E., Rutjes A., Husni E. et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7(4):CD003115.
 24. Martell B., O'Connor P., Kerns R. et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146(2):116–27.
 25. Compton W., Volkow N. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:103–7.
 26. Coleman J., Bensinger P., Gold M. et al. Can drug design inhibit abuse? *J Psychoact Drugs* 2005;37:343–62.
 27. Portenoy R., Farrar J., Backonja M. et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007;23(4):287–99.
 28. Crofford L. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheum* 2010;6:191–7.
 29. Leipzig R., Cumming R., Tinetti M. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30–9.
 30. Brassington G., King A., Bliwise D. Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64–99 years. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1234–40.
 31. Avidan A., Fries B., James M. et al. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:955–62.
 32. Solomon D., Rassen J., Glynn R. et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med* 2010;170(22):1968–76.
 33. Peniston J., Gould E. Oxymorphone extended release for the treatment of chronic low back pain: a retrospective pooled analysis of enriched-enrollment clinical trial data stratified according to age, sex, and prior opioid use. *Clin Ther* 2009;31(2):347–59.
 34. Lötsch J., Geisslinger G., Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther* 2009;124(2):168–84.
 35. Landau R. Genetic polymorphisms and opioid therapies. *Press Med* 2008;37(10):1415–22.
 36. Stamer U., Stüber F. Genetic factors in pain and its treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(5):478–84.
 37. Rosenberg M. The role of tramadol ER in the treatment of chronic pain. *Int J Clin Pract* 2009;63(10):1531–43.
 38. Barber J. Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant. *Exp Clin Psychopharmacol* 2011;19(2):123–30.
 39. Russell I., Kamin M., Bennett R. et al. Efficacy of Tramadol in Treatment of Pain in Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6(5):250–7.
 40. Biasi G., Manca S., Manganelli S. et al. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18(1):13–9.
 41. Bennett R., Schein J., Kosinski M. et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthr Rheum* 2005;53(4):519–27.
 42. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Фоломеев М.Ю. и др. Трамал в лечении больных с синдромом первичной фибромиалгии. *Тер арх* 1994;5:59–61.
 43. Vorsanger G., Xiang J., Jordan D. et al. Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and tolerability study of tramadol extended release for the treatment of osteoarthritis pain in geriatric patients. *Clin Ther* 2007;29(Suppl):2520–35.
 44. Delemos B., Xiang J., Benson C. et al. Tramadol Hydrochloride Extended-Release Once-Daily in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee and/or Hip: A Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial. *Am J Ther* 2010[Epub ahead of print].
 45. Thorne C., Beaulieu A., Callaghan D. et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag* 2008;13(2):93–102.
 46. Fishman R., Kistler C., Ellerbusch M. et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *J Opioid Manag* 2007;3(5):273–80.
 47. Cepeda M., Camargo F., Zea C. et al. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007;34(3):543–55.
 48. Ruoff G., Rosenthal N., Jordan D. et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25(4):1123–41.
 49. Peloso P., Fortin L., Beaulieu A. et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(12):2454–63.
 50. Perrot S., Krause D., Crozes P. et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treat-

- ment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006;28(10):1592–606.
51. Langley P., Patkar A., Boswell K. et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin* 2010;26(1):239–51.
52. Cicero T., Adams E., Geller A. et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999;57(1):7–22.
53. Adams E., Breiner S., Cicero T. et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(5):465–76.
54. Ritvo J., Koone R., Thurstone C. et al. Tramadol dependence: treatment with buprenorphine/naloxone. *Am J Addict* 2007;16(1):67–8.
55. Stoehr J., Essary A., Ou C. et al. The risk of tramadol abuse and dependence: findings in two patients. *JAAPA* 2009;22(7):31–2, 34–5.
56. Barsotti C., Mycyk M., Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride. *Am J Emergenc Med* 2003;21(1):87–8.
57. Lanier R., Lofwall M., Mintzer M. et al. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;211(4):457–66.
58. Woody G., Senay E., Geller A. et al. An independent assessment of MEDWatch reporting for abuse/dependence and withdrawal from Ultram (tramadol hydrochloride). *Drug Alcohol Depend* 2003;72(2):163–8.
59. Tjäderborn M., Jönsson A., Ahlner J. et al. Tramadol dependence: a survey of spontaneously reported cases in Sweden. *Pharmacoepid Drug Saf* 2009;18(12):1192–8.
60. McCarthy R. Tramadol painkillers smuggled into Gaza. *The Guardian*, Wednesday 21 April, 2010. на сайте: <http://www.guardian.co.uk>
61. Choong K., Ghiculescu R. Iatrogenic neuropsychiatric syndromes. *Aust Fam Physici* 2008;37(8):627–9.
62. Senay E., Adams E., Geller A. et al. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend* 2003;69(3):233–41.
63. Parr D., Darekar B., Fletcher A. et al. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:235–42.
64. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dextropropofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001;118(4):147–51.
65. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B. et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manage* 2008;13(2):103–10.
66. Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H. et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig* 1998;16(6):421–9.
67. O'Donnell J., Ekman E., Spalding W. et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 2009;37(6):1789–802.
68. Karlsson M., Berggren A. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009;31(3):503–13.
69. Müller F., Odendaal C., Müller F. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998;48(6):675–9.
70. Wilder-Smith C., Hill L., Spargo K. et al. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91(1–2):23–31.
71. Solomon D., Rassen J., Glynn R. et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170(22):1979–86.
72. Tavassoli N., Lapeyre-Mestre M., Sommet A. et al. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(3):422–6.
73. Lee E., Lee E., Park B. et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006;28(12):2052–60.
74. Emkey R., Rosenthal N., Wu S. et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(1):150–6.
75. Toms L., Derry S., Moore R. et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1):CD001547.
76. McQuay H., Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2003(Suppl.);28:19–22.
77. Fricke J., Hewitt D., Jordan D. et al. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004;109(3):250–7.
78. Palangio M., Damask M., Morris E. et al. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination codeine and acetaminophen for the treatment of chronic pain. *Clin Ther* 2000;22(7):879–92.

Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения

Н.Г. Клюквина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: системная красная волчанка, критерии диагноза, варианты течения, исходы.

Key words: systemic lupus erythematosus; diagnostic criteria; types of a course; outcomes.

Контакты: Наталья Геннадьевна Клюквина nataklykvina@yandex.ru

Contact: Natalia Gennadyevna Klyukvina nataklykvina@yandex.ru

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из наиболее тяжелых аутоиммунных заболеваний человека. Распространенность СКВ составляет 50–250 случаев на 100 тыс. населения, пик заболеваемости приходится на второе-третье десятилетие жизни [1]. Женщины детородного возраста страдают СКВ в 8–15 раз чаще мужчин; соотношение девочек и мальчиков снижается и составляет 3:1 [2–4].

Характерная особенность СКВ — многообразие дебютов вариантов течения и клинических проявлений. Обычно болезнь начинается с одного или нескольких симптомов: необъяснимой лихорадки, похудания, анемии, артрита, поражения кожи, феномена Рейно, серозитов, почечной патологии, неврологических нарушений (судороги или хорея), рецидивирующих тромбозов. Клиническая картина в дебюте заболевания может разительно отличаться от «классических» описаний СКВ, что нередко вызывает диагностические затруднения не только у врачей общего профиля, но и у ревматологов. Не случайно СКВ называют «болезнью-хамелеоном» или «великим имитатором болезней»: существует около полусотни заболеваний, требующих проведения дифференциальной диагностики с СКВ, особенно на начальных стадиях (табл. 1).

Большое значение для диагностики СКВ имеют возраст начала заболевания (молодые пациенты), женский пол, связь с провоцирующими факторами (инсоляция, беременность, роды). Не теряет актуальности и тщательное изучение данных анамнеза. Проанализировав историю жизни больных с достоверным диагнозом СКВ, английский ревматолог G. Hughes обратил внимание на существование ряда симптомов в анамнезе, частота которых значительно превышала таковую у здоровых людей. К ним относились так называемые боли роста, частые мигрени, тонзиллиты и фарингиты у подростков; тендиниты, агаро- и клаустрофобия, аллергические реакции на сульфаниламидные препараты и тяжелые реакции на укусы насекомых, рецидивирующие потери плода и предменструальные обострения (артрит, субфебрилитет, головная боль), сухость во рту и глазах. Нередко развитию заболевания длительно предшествовали лабораторные нарушения (лимфопения, ускоренная СОЭ при нормальном уровне СРБ, снижение уровня С4 компонента комплемента), генез которых был неясен. Все перечисленные признаки наряду с семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний автор предложил

Таблица 1. Заболевания, с которыми наиболее часто дифференцируют СКВ

Ревматические заболевания	Инфекционные заболевания	Другие заболевания
Ранний РА Ювенильный хронический артрит Системные васкулиты Фибромиалгия Системная склеродермия Идиопатические воспалительные миопатии Первичный АФС Лекарственная волчанка	Лайм-боррелиоз Туберкулез Инфекционный мононуклеоз ВИЧ-инфекция Сифилис Гепатиты Вирусные артриты	Воспалительные заболевания кишечника Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Лимфопролиферативные опухоли Саркоидоз Паранеопластический синдром

Примечание. АФС — антифосфолипидный синдром.

Диагноз СКВ устанавливают на основании клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (АКР; табл. 2) [5]. Для верификации достоверного диагноза СКВ необходимо наличие 4 и более из 11 критериев. Однако следует учесть, что диагностические критерии АКР разрабатывались для научных исследований, а не для клинической практики, поэтому они недостаточно чувствительны у больных с легким течением и ранними стадиями СКВ.

использовать в качестве «вспомогательных» диагностических критериев СКВ [6].

СКВ может начинаться с одного или двух симптомов, однако для развернутой картины болезни характерно полиорганный поражение (табл. 3). Отличительной чертой СКВ является выраженная вариабельность признаков как у разных больных, так и у одного и того же пациента в разное время.

СКВ присуще многообразие не только клинических проявлений, но и вариантов течения. Классификация СКВ включает определение *варианта течения болезни* в зависи-

Таблица 2. Критерии Американской коллегии ревматологов для диагностики СКВ

№ п/п	Признак	Характеристика признака
1	Скуловая сыпь	Фиксированная эритема (плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи) на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
2	Дискоидная сыпь	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
3	Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи. Констатируется пациентом по данным анамнеза или врачом
4	Язвы слизистой оболочки рта и/или носоглотки	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
5	Артрит	Неэрозивный артрит не менее 2 периферических суставов, проявляющийся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
6	Серозит	Один из следующих признаков: плеврит (плевральные боли, или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота, или утолщение плевральных листков); перикардит (подтвержденный при ЭхоКГ или выслушивании шума трения перикарда)
7	Поражение почек	Один из следующих признаков: персистирующая протеинурия $>0,5$ г/сут; клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные)
8	Неврологические нарушения	Один из следующих признаков (при отсутствии приема лекарственных препаратов или таких метаболических расстройств, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения): судорожные припадки; психоз
9	Гематологические нарушения	Один из следующих признаков (при отсутствии приема лекарственных препаратов, способных вызывать эти нарушения): гемолитическая анемия с ретикулоцитозом; лейкопения $<4 \cdot 10^9/\text{л}$ (зарегистрированная ≥ 2 раз); лимфопения — уровень лимфоцитов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, выявляемый не менее 2 раз; тромбоцитопения — уровень тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$
10	Иммунологические нарушения	Один из следующих признаков: антитела к нативной ДНК в патологическом титре; наличие антител к Sm-ядерному антигену; положительный тест на антифосфолипидные антитела (увеличение уровня IgG или IgM антикардиолипидных антител, или положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов, или ЛПРВ в течение как минимум 6 мес при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных антител)
11	Антинуклеарные антитела	Повышение титра антинуклеарных антител, выявляемых посредством иммунофлюоресценции или других адекватных методов (при отсутствии приема лекарственных препаратов, вызывающих волчаночноподобный синдром)

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; ЛПРВ — ложноположительная реакция Вассермана.

мости от характера ее начала (острое, подострое или первично-хроническое) [7]. **Острое течение** заболевания характеризуется быстрым развитием мультиорганных проявлений, включая поражение почек и ЦНС, и высокой иммунологической активностью. Сочетание специфических клинических симптомов и лабораторных маркеров позволяет с большой долей вероятности поставить достоверный диагноз уже на ранней стадии заболевания.

При **подостром течении** в дебюте наблюдаются конституциональные симптомы, неспецифическое поражение кожи и суставов, интенсивность которых то усиливается, то уменьшается. Типичная полисиндромная картина появляется через 2–3 года, поэтому на начальных этапах верификация диагноза СКВ затруднена. При данном варианте дифференциальный диагноз в дебюте, как правило, проводится с различными ревматическими (ревматоидный артрит — РА, реактивный артрит — РеА, системные болезни соединительной ткани), кожными заболеваниями и др.

Для **первично-хронического варианта течения** характерно длительное превалирование одного или нескольких симптомов: дискоидных высыпаний, феномена Рейно, артрита, судорожного синдрома, гематологических нарушений, синдрома Шёгрена. Множественные органические поражения появляются к 5–10-му году болезни. Такие пациенты, как правило, наблюдаются врачами других специальностей — дерматологами, гематологами, нефрологами, неврологами — и попадают в поле зрения ревматологов только при появлении развернутой картины СКВ. Окончательный диагноз нередко ставится лишь в процессе длительного наблюдения. Первично-хронический вариант течения наиболее часто наблюдается при сочетании СКВ и вторичного АФС [8].

Таблица 3. Частота клинических и лабораторных проявлений СКВ

Проявления	Частота, %	Проявления	Частота, %
Конституциональные симптомы:		Артериальная гипертензия	10–50
лихорадка	40–85	Поражение желудочно-кишечного тракта:	
слабость, утомляемость	75–85	асцит, панкреатит, васкулит мезентериальных сосудов	1–10
снижение массы тела	30–50	пептические язвы	4–12
Поражение кожи и слизистых:		патология печени	10–25
фотосенсибилизация	45–70	Поражение почек (45–90% больных):	
дискоидные высыпания	20–25	быстро прогрессирующий волчаночный нефрит	10–12
«бабочка»	50–60	нефрит с нефротическим синдромом	30–40
энантема, язвенный стоматит, хейлит	7–40	терминальная стадия почечной недостаточности	10–15
алопеция	24–70	Поражение ЦНС (65–95% больных):	
сыпь	50–75	мигрень	40–55
Поражение опорно-двигательного аппарата:		эпилептические припадки	20–40
артрит/артралгия	95	хорея, миелит, церебральная атаксия	1–4
миалгия	16–23	невропатии	2–21
асептический некроз	10	нервно-психические и поведенческие нарушения	20–80
фибромиалгический синдром	20–30	Лабораторные нарушения:	
Поражение легких:		аутоиммунная гемолитическая анемия	10–20
плеврит	40–60	тромбоцитопения	7–18
легочная гипертензия	5–14	лейкопения	50–70
ТЭЛА	5–12	лимфопения	60–80
пневмонит	1–4	антиядерные антитела	95–100
Сердечно-сосудистая система:		антитела к двуспиральной ДНК	60–70
перикардит	50–80	анти-Sm-антитела	30
поражение клапанного аппарата	13–90	антифосфолипидные антитела	15–80
миокардит	10–30	ускорение СОЭ	40–80

Примечание. ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Выделить конкретные субтипы СКВ не просто. У каждого больного имеются только ему присущие симптомы, течение заболевания, особенности развития обострений, сопутствующая патология, ответ на терапию, несмотря на обязательность критериев СКВ — самостоятельный клинико-иммунологический вариант, что необходимо учитывать при динамическом наблюдении и выборе тактики лечения. В то же время длительное изучение патологии позволило объединить больных СКВ в определенные группы, обладающие сходными чертами.

По мнению ряда исследователей, возраст начала болезни и установления диагноза оказывает влияние на спектр проявлений СКВ [9]. Распространенность СКВ у детей варьирует от 10 до 20 случаев на 100 тыс., при этом около 15% всех больных СКВ заболевают в возрасте до 18 лет [10]. **При СКВ, начавшейся в детском и подростковом возрасте,** частота заболевших мальчиков и девочек примерно одинакова. Первыми симптомами болезни могут быть полиартрит, лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, а также не свойственный СКВ в целом лейкоцитоз. Более редкими, чем у взрослых, начальными проявлениями заболевания у детей считаются кожно-слизистые поражения, алопеция, фотосенсибилизация и синдром Рейно [11]. Имеются различия и в спектре лабораторных нарушений: более высокая частота обнаружения антител к двуспиральной ДНК, анти-Sm и анти-РNP при дебюте СКВ в детском возрасте [12]. Характерно острое течение с быстрым развитием типичной полиорганной симптоматики и частым вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов, в первую очередь почек и ЦНС [13]. Детский и подростковый вариант начала заболевания считается крайне тяжелым, однако некоторыми исследователями зарегистрированы более вы-

сокие показатели выживаемости у детей, заболевших в возрасте 10–13 лет [14–16]. Скорее всего, благоприятный исход в этих ситуациях был обусловлен своевременной диагностикой и адекватным лечением.

Позднее начало (после 50 лет) СКВ встречается в 15–22% случаев и характеризуется более мягким течением [16, 17]. В клинической картине преобладают конституциональные проявления, поражение суставов (обычно крупных), легких (пневмонит с ателектазами, легочный фиброз). Отмечена высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы, вторичного синдрома Шёгрена. Тяжелые формы поражения почек и ЦНС встречаются редко. При лабораторном исследовании антитела к двуспиральной ДНК выявляю реже, а к Ro/SSA-антигену — чаще, чем у больных СКВ молодого возраста [18]. К особенностям СКВ у «пожилых» также относят высокую частоту гематологических нарушений (главным образом резистентной тромбоцитопении) и сопутствующих заболеваний, не только сдерживающих назначение адекватного лечения, но и зачастую непосредственно приводящих к летальному исходу [19]. Низкие показатели выживаемости при данном варианте течения СКВ, по мнению ряда авторов, также обусловлены постепенным развитием заболевания, атипичной клинической картиной и поздней диагностикой [20].

Отдельно необходимо рассмотреть вопросы **полового диморфизма** СКВ. Мужчины болеют СКВ в 10 раз реже. Существует точка зрения, что СКВ у мужчин дебютирует в более старшем возрасте (40–50 лет), с чем согласны далеко не все исследователи [21, 22]. С момента появления первых симптомов до верификации диагноза у мужчин проходит больше времени, чем у женщин [23]. Особенности СКВ у мужчин считаются высокой частотой поражения почек и не-

которых других потенциально прогностически неблагоприятных признаков (судорожные приступы, тромбоцитопения, положительные антифосфолипидные антитела), нетипичный суставной синдром с вовлечением суставов нижних конечностей и развитием сакроилиита примерно у 25% больных; высокий процент дискоидного поражения кожи и сердечно-сосудистых заболеваний [24, 25]. По мнению большинства авторов, мужской пол ассоциируется с быстрым развитием необратимого органного повреждения и плохим прогнозом [26, 27]. Наряду с более тяжелым течением заболевания (в первую очередь за счет высокой частоты поражения почек) в качестве возможных прогностически неблагоприятных факторов у мужчин рассматриваются особенности образа жизни (злоупотребление алкоголем и курение) и низкая приверженность терапии [27].

Выделяют и некоторые клинико-иммунологические варианты СКВ.

Подострая кожная красная волчанка (*subacute lupus erythematosus*) — особый вариант с распространенными фоточувствительными папулоскваматозными (псориазоформными) или анулярными полициклическими высыпаниями, симметрично располагающимися на участках кожи, подвергшихся инсоляции. В отличие от дискоидных элементов поражение кожи при подострой кожной красной волчанке не приводит к образованию рубцов. Своеобразие этой формы заключается в преобладании больных мужского пола (соотношение мужчин и женщин — 4:1), редкости тяжелого поражения почек и ЦНС, высокой частоте обнаружения анти-Ro (SS-A)-антител. При лабораторном исследовании также часто выявляются антиядерные антитела, ревматоидный фактор (РФ), лимфопения, тромбоцитопения и низкие уровни C₃/C₄-компонентов комплемента [28].

Примерно у трети больных СКВ развивается **вторичный АФС**, характеризующийся рецидивирующими венозными и/или артериальными тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопениями и другими (сердечно-сосудистыми, неврологическими, кожными и пр.) проявлениями, обусловленными гиперпродукцией антифосфолипидных антител [29, 30]. Симптомы АФС могут предшествовать развитию основного заболевания, возникать одновременно с ним или спустя несколько лет [31]. Симптоматика синдрома нередко превалирует в клинической картине основного заболевания, определяя прогноз болезни и терапевтическую тактику.

Синдром неонатальной волчанки развивается у новорожденных в результате трансплацентарного пассажа материнских аутоантител к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов, в первую очередь Ro/SSA, и La/SS-B (встречающихся у 20–30% больных СКВ и некоторыми другими ревматическими заболеваниями). Частота синдрома — около 1% среди детей, родившихся от матерей с наличием патогенных аутоантител, и примерно 1 случай на 22 тыс. всех новорожденных в популяции [32]. Проявления неонатальной волчанки включают поражение кожи, пневмонит, гепатолитический синдром, поражение сердца (миокардит, перикардит, врожденная полная поперечная блокада, транспозиция крупных сосудов, открытый артериальный проток, незаращение перегородки) и цитопению. Признаки носят транзиторный характер, как правило, полностью исчезают без лечения через 4–12 нед по мере элиминации материнских антител из организма ребенка [33]. Наиболее тяжелым проявлением считается врожденная полная поперечная блокада, вы-

являющаяся у 15–30% детей: при этом в 50–70% случаев требуется имплантация искусственного водителя ритма [34].

Отмечаются расовые отличия. Считается, что СКВ тяжелее протекает у негроидной расы и китайцев [35]. Исследователи объясняют данный факт особенностями продукции и метаболизма половых гормонов и иммунной реактивности [36]. Однако этническую принадлежность не следует считать единственной причиной возможных различий, так как необходимо учитывать и некоторые социально-экономические показатели, например уровень жизни и качество медицинской помощи [37]. С точки зрения М.М. Ward [38], более высокий уровень образования ассоциируется с меньшей летальностью больных. В исследовании LUMINA выявлена более высокая частота нефрита у кавказоидов по сравнению с испанцами и афроамериканцами, при этом активность заболевания оказалась выше у больных с низким уровнем образования и невысоким доходом [39].

Течение болезни волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. При обострениях в патологический процесс могут вовлекаться ранее интактные органы и системы или нарастать уже имеющаяся симптоматика [7, 8]. «Вспышки» заболевания у больных СКВ в большинстве случаев начинаются с одного органа или системы, однако было доказано, что обострения «по одному органу» предвещают начало обострения по другим [40]. Регистрация обострений и степени их выраженности имеет огромное значение для оценки течения СКВ и выбора тактики лечения. Установлено, что частота обострений является предиктором исхода заболевания [40]. А.А. G. Swaak и соавт. [41, 42] показали, что 10-летняя выживаемость больных, не имевших обострений после верификации диагноза и назначения терапии, составляла 100%, тогда как при развитии 1, 2 или 3 рецидивов этот показатель снижался до 91; 69 и 33% соответственно. Обострения могут возникать независимо от давности заболевания. Одни исследователи [43] считают, что обострения характерны для ранних стадий СКВ, а после 5 лет заболевания их частота снижается. Другие, напротив, фиксировали периоды повышения активности и при длительном течении СКВ. Попытки выделить факторы, влияющие на развитие обострения, не всегда оказываются удачными. Хорошо известна провоцирующая роль в активизации заболевания инсоляции, беременности, присоединения инфекции, назначения антибиотиков, отмены иммуносупрессивных препаратов и других факторов, однако имеются данные о сохранении стабильного состояния даже при явном воздействии традиционных триггеров, и наоборот, развитии рецидивов СКВ без видимых причин. М. Petri и соавт. [44] обнаружили, что обострения СКВ чаще встречаются у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, частота и тяжесть обострений заболевания выше у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузе. Особенности дебюта также могут отражать последующее течение заболевания: есть данные, что больные с поражением почек, ЦНС и гемолитической анемией на момент установления диагноза имеют большую вероятность обострений [45]. К сожалению, отсутствуют лабораторные маркеры, однозначно указывающие на возможность развития рецидива СКВ, хотя имеются данные о возможной предикторной роли некоторых лабораторных нарушений — лимфопении, повышения уровня антител к двуспиральной ДНК и снижения уровня C₃- и C₄-компонентов комплемента [46].

Раннее выявление признаков обострения необходимо для профилактики развития или усугубления поражения жизненно важных органов. Рецидивирующий характер течения, поражение ранее не заинтересованных органов-мишеней, потребность в усилении иммуносупрессивной терапии при развитии рецидивов приводят к накоплению органного повреждения у больных СКВ вследствие как самого заболевания, так и проводимой терапии. По данным М. Petri и соавт. [47], необратимое органное поражение обнаруживалось спустя 7 лет наблюдения более чем у половины больных. На первое место по частоте выходила патология опорно-двигательного аппарата (25% больных), на второе — нейropsychиатрические нарушения (15%). Отмечен высокий процент повреждений, оказывающих влияние на выживаемость: у 12% больных имелось стойкое снижение функции почек, а у 10% — сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, инфаркт миокарда, недостаточность кровообращения). D.D. Gladman и соавт. [48] показали, что у больных с давностью заболевания 15 лет и более 75% случаев нарушения функции органов непосредственно или косвенно связано с терапией глюкокортикоидами.

Наряду с локализацией необратимого повреждения имеет значение и быстрота его развития. По данным P. Rahman и соавт. [49], раннее органное поражение является предиктором летальных исходов у больных СКВ. Вероятность выживания после 10 лет наблюдения оказалась достоверно ниже у больных с органным повреждением, развившимся в течение первого года заболевания.

СКВ — хроническое и нередко фатальное заболевание. В середине 50-х годов прошлого века, в доглюкокортикоидную эру, СКВ в большинстве случаев заканчивалась смертельным исходом. Опубликованные в 1955 г. результаты исследования М. Merrell и L.E. Shulman [50] показали, что половина больных СКВ погибала в первые 4 года заболевания. За последние десятилетия прогноз значительно улучшился благодаря ранней диагностике, разумному использованию иммуносупрессивных препаратов и доступности новых методов лечения при органном повреждении. В настоящее время 10-летняя выживаемость у больных СКВ составляет 90%, а 20-летняя — 70% [51]. Наряду с увеличением выживаемости изменилась и структура смертности. Полвека назад среди причин смерти преобладали активность СКВ и инфекционные осложнения, тогда как на современном этапе основными причинами гибели больных являются коморбидные состояния (сердечно-сосудистая патология, хроническая почечная недостаточность и инфекции) [51, 52]. Прогностически неблагоприятными факторами считаются: возраст начала заболевания до 20 лет, мужской пол, высокая активность СКВ в дебюте заболевания, частые обострения, поражение жизненно важных органов (почек и ЦНС), арте-

риальная гипертензия, гематологические нарушения (тромбоцитопения и гемолитическая анемия), высокий индекс повреждения, осложнения лекарственной терапии и низкий социально-экономический статус [53].

Среди причин смерти, непосредственно не связанных с активностью СКВ, лидерство делают инфекционные осложнения и кардиоваскулярная патология [53, 54]. Коморбидные инфекции приводят к смерти больных в 30–60% случаев независимо от давности и активности заболевания. Инфекции могут не только являться непосредственной причиной летального исхода, но и способствовать его развитию [53]. В поздних стадиях болезни нарастает частота летальных исходов вследствие сосудистого поражения, обусловленного атеросклерозом, васкулитом и АФС [54, 55]. По данным М. Abu-Shakra и соавт. [51, 52], у 25% умерших больных СКВ имелись признаки атеросклероза. У 10% больных СКВ причиной смерти является инфаркт миокарда.

Однако мнение об СКВ как заболевании с потенциально летальным исходом изменилось. Благодаря своевременной диагностике и новым терапевтическим схемам нередко регистрируются длительные ремиссии [41]. Установлено, что вероятность развития ремиссии повышается по мере увеличения продолжительности заболевания. D. Alarcon-Segovia [56] и C. Drencard и соавт. [57] регистрировали ремиссии у 50% больных с давностью СКВ более 20 лет. Возможность развития ремиссии зависит от варианта течения СКВ и адекватности лечения. При поражении жизненно важных органов и позднем установлении диагноза возможность развития ремиссии снижается [58].

Обсуждается возможность выздоровления больных СКВ, что, по мнению большинства исследователей, является скорее исключением [57]. В литературе приводятся описания случаев, когда больные СКВ длительно (более 10 лет) не получали иммуносупрессивную терапию и при этом не имели клинико-лабораторных признаков активности заболевания [56, 59].

СКВ — многоликое заболевание. Несмотря на огромное количество исследований, болезнь продолжает оставаться загадкой. Атипичные варианты дебюта и течения, непредсказуемость развития обострений и ремиссий, резистентность даже к агрессивным методам лечения, обширный спектр сопутствующей патологии — вот далеко не весь перечень проблем, с которыми приходится сталкиваться при ведении больных СКВ. Современная тактика при СКВ должна включать не только раннюю диагностику и назначение адекватной терапии, но и поиск возможных клинико-лабораторных предикторов обострений и неблагоприятного исхода, профилактику осложнений самого заболевания и проводимого лечения, что будет способствовать улучшению качества жизни больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Uramoto K.M., Michet C.J., Thumbo J. et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthr Rheum* 1999;42:46–50.
2. Ansar A.S., Penhale W.I., Talal N. Sex hormones, immune response, and autoimmune diseases/ Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol* 1985;121:531–51.
3. Lockshin M.D. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus* 2006;15:753–6.
4. Jonsson J., Nived O., Stufelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine* 1989;68:141–50.
5. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997;40:1725–9.
6. Lupus: A GP Guide to diagnosis. Compiled by Y. Norton. *Lupus UK*. 2000;3–6.
7. Иванова М.М. Системная красная волчанка. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 1994;231–301.
8. Dubois's lupus erythematosus. 6th ed. Wallace D.J., Hahn B.H. (eds). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
9. Costallat L.T.L., Coimbra A.M.V. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin*

- Experim Rheum 1994;12:603–7.
10. Tucker L.B. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 2007;16:546–9.
 11. Font J., Cervera R., Espinosa G. et al. Systemic lupus erythematosus in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998;57:456–9.
 12. Tucker L.B., Menon S., Schaller J.G. Adult- and childhood onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheum* 1995;34(9):866–72.
 13. Marini R., Costallat L.T. Young age at onset, renal involvement and arterial hypertension are adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. — Review of Rheumatology of Engl. Education. 1999;66(6):303–9.
 14. Иванова М.М. Прогноз заболевания и особенности лечения больных системной красной волчанкой в различных возрастных группах. *Тер арх* 1985;6:125–8.
 15. Насонова В.А., Фоломеева О.М. Системная красная волчанка у подростков. *Клин мед* 1986;1:30–8.
 16. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989;48:443–5.
 17. Балабан С.Я., Петрова В.И. Особенности течения системной красной волчанки у больных среднего и пожилого возраста. *Ревматология* 1985;1:30–2.
 18. Bertolli A.M., Alarcon G.S., Calvo-Alen J. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. Clinical features, course and outcome in patients with late-onset disease. *Arthr Rheum* 2006;54(5):1580–7.
 19. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patients characteristics associated with poorer outcomes. *Arthr Rheum* 1995;38(2):274–83.
 20. Pu S.I., Luo S.F., Wu Y.J. et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 2000;9:95–100.
 21. Garcia M.A., Marcos J.C., Marcos A.I. et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14:938–46.
 22. Voulgari P.V., Katsimbri P., Alamanos Y. et al. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002;11:722–9.
 23. Клюквина Н.Г., Ильина А.Е. Системная красная волчанка у мужчин. *РМЖ* 2005;13(8):513–8.
 24. Ward M.M., Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J. Rheum* 1990;17(2):222–4.
 25. Ильина А.Е., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. *Науч-практич ревматол* 2005;5:4–10.
 26. Wallace D.J., Podell T., Weiner J. et al. Systemic lupus erythematosus survival patterns: experience with 609 patients. *J Am Med Assoc* 1981;245:934–8.
 27. Andrade R.M., Alarcon G.S., Fernandez M. et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus. *XLIIY. Results from a multiethnic US cohort. Arthr Rheum* 2007;56(2):622–30.
 28. Chlebus E., Wolska H., Blaszczyk M. et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:405–12.
 29. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;440 с.
 30. Cervera R., Piette J.C., Font I. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthr Rheum* 2002;46:1019–25.
 31. Решетняк Т.М., Середакина Н.В., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома. *Клин мед* 2008;9:4–12.
 32. Neonatal lupus erythematosus. In: Hurwitz S. *Clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence*. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1993;567–9.
 33. Watson R.M., Lane A.T., Barmett N.K. et al. Neonatal lupus erythematosus. A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine* 1984;63:362–78.
 34. McKinlay J.R., Cooke L., Cunningham B.B. et al. Neonatal lupus erythematosus. *J Am Board Fam Pract* 2001;14(1):68–70.
 35. Lau C.S., Yin G., Mok M.Y. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2006;15:715–9.
 36. Liang M.H., Partidge A.J., Daltroy L.H. et al. Strategies for reducing excess morbidity and mortality in blacks with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1991;34:1187–96.
 37. Sule S., Petri M. Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:720–3.
 38. Ward M.M. Education level and mortality in systemic lupus erythematosus: evidence of underascertainment of death due to SLE in ethnic minorities with low education levels. *Arthr Rheum* 2005;51:616–24.
 39. Alarcon G.S., McGwin G.J., Sanchez M.L. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. *XIY. Poverty, wealth, and their influence on disease activity. Arthr Rheum* 2004;51:73–7.
 40. Ehrenstein M.R., Conroy S.E., Heath J. et al. The occurrence, nature and distribution of flares in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus: a rheumatological view. *Brit J Rheum* 1995;34:257–60.
 41. Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with disease duration of over 10 years, first evaluation. *J Rheum* 1999;38:953–8.
 42. Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001;10:51–8.
 43. Laustrop H., Voss A., Green A. et al. SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus* 2010;19:239–46.
 44. Petri M., Buyon J., Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999;8:685–91.
 45. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989;48:443–5.
 46. Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
 47. Petri M., Barr S.G., Zonana-Nach A. et al. Measures of disease activity, damage and health status. The Hopkins Lupus Cohort Experience. *J Rheum* 1999;26:502–3.
 48. Gladman D.D., Urowitz M.B., Rahman P. et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2003;30:1955–9.
 49. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:93–6.
 50. Merrell M., Shulman L.E. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chron Dis* 1955;1:12–32.
 51. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. 1. Causes of death. *J Rheum* 1995;22:1259–64.
 52. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. 2. Predictor variables for mortality. *J Rheum* 1995;22:1265–70.
 53. Ward M.M., Pyun E., Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996;156:1337–44.
 54. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. Improved survival in cohort of SLE patients compared to the general population over a 25-year period of observation. *Lupus* 1995;4(2):15.
 55. Nived O., Sturfelt G. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheum Eur* 1996;25(1):17–9.
 56. Alarcon-Segovia D. Treatment needed to achieve remission of SLE. *Lupus* 1999;8:566.
 57. Drencard C., Villa A.R., Garcia-Padilla C. et al. Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:88–98.
 58. Ioannidis J.P., Boki K.A., Katsorida M.E. et al. Remission, relapse and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Intern* 2000;57(1):258–64.
 59. Иванова М.М. Эволюция методов лечения системной красной волчанки. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001;79–83.

Биопсия синовиальной оболочки как метод оценки эффективности терапии ревматоидного артрита: подход к стандартизации клинических испытаний

С.Г. Раденска-Лоповок

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, биопсия, стандартизация исследований.

Key words: rheumatoid arthritis, synovial membrane, biopsy, standardization of studies.

Контакты: Стефка Господиновна Раденска-Лоповок radenska@mail.ru

Contact: Stefka Gospodinovna Radenska-Lapovok radenska@mail.ru

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется хроническим воспалением синовиальной оболочки (СО), приводящим к ее инвазии в хрящ и кость. Это в свою очередь вызывает деформацию и деструкцию суставов, а впоследствии и раннюю инвалидизацию больных. Изучение СО помогает расшифровать некоторые звенья патогенеза РА, выявить потенциальные мишени лекарственного воздействия и, соответственно, открывает перспективы для поиска новых терапевтических препаратов [1–15]. Современные исследования должны дать ответ на вопрос, могут ли синовиальные биомаркеры использоваться для диагностики и определения прогноза заболевания у больных ранним РА.

За последние 15 лет накопилось много данных о поражении СО. Создание новых лекарственных препаратов — трудный и длительный процесс, связанный с существенными финансовыми затратами. Клинические испытания часто требуют подбора большой когорты больных и их длительного наблюдения для определения эффективности различных лекарственных препаратов. Однако число подходящих для исследования больных невелико. Наряду с этим этические нормы могут ограничивать число пациентов, принимающих плацебо, а больные, получающие новый препарат в ранних фазах клинического испытания, подвергаются риску. В связи с этим можно прогнозировать, что в ближайшие 10 лет мы столкнемся с новыми проблемами при изучении РА и его терапии. Необходимость поиска альтернативного пути исследований привела к созданию концепции дизайна клинических испытаний, основанной на изучении малых «насыщенных данными» групп больных для определения биомаркеров СО. Стандартизация получения образцов ткани СО и их обработки — одно из условий подбора соответствующих клиническим испытаниям групп больных, позволяющее сопоставлять данные многоцентровых исследований РА. Этот новый подход ускорит получение нужной информации о развитии болезни и ее терапии на ранних стадиях [15].

Биомаркеры как индикаторы нормального или патологического процесса, а также фармакологического ответа на терапевтическое воздействие дают возможность объективизации и измерения данных. Иммуногистохимические осо-

бенности СО при РА, в частности макрофагальная инфильтрация, а также экспрессия фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина 6 (ИЛ 6), коррелируют с показателями активности заболевания независимо от его давности [16–18]. Использование биомаркеров СО в исследованиях позволяет сократить время и число пациентов, нуждающихся в скрининге для определения потенциального эффекта новых препаратов. Например, известно, что количество макрофагов в субсиновиальном слое — важный критерий эффективности лечения РА, который не зависит от механизма действия основного лекарственного вещества и положительно коррелирует с показателями клинической ремиссии [19–25]. Количественное определение макрофагов СО — надежный метод оценки эффективности местного биологического воздействия на ранних стадиях лечения РА, менее чувствительный к плацебо [15]. Изучение достаточного количества биоптатов СО может пролить свет на специфические механизмы воздействия различных терапевтических агентов.

Оценка морфологических изменений в СО в клинических испытаниях дает богатую информацию о РА и его терапии. Предварительные результаты показывают, что такой подход может быть использован и при других исследованиях, например при псориатическом артрите [26]. В настоящее время продолжается поиск новых биомаркеров СО путем исследования профиля экспрессии генов [27–29].

Таким образом, разработка методики стандартизации получения и обработки биоптатов СО крайне необходима. Использование такой методики сделает сопоставимыми результаты научных исследований и клинических испытаний в разных центрах.

Биопсия СО

СО легко доступна для биопсии. Известны три чрескожных малоинвазивных метода [30]. *Во-первых* — слепая иглопункция биопсия СО коленного сустава. Она наиболее безопасна, проста в применении, может проводиться в любом ревматологическом стационаре, не нуждается в специальном техническом оснащении, не затратна. Процедура выполняется под местным обезболиванием иглой Parker–Pearson или Williamson–Holt в верхнем завороте ко-

ленного сустава. Можно получить несколько биоптатов из различных участков СО, а также из других суставов (плечевого, локтевого и голеностопного), а используя модифицированные иглы — и из мелких суставов [26, 31].

Биоптаты СО, полученные с помощью этого метода и артроскопии, сопоставимы, и в большинстве случаев можно собрать адекватный материал. D.L. Saaibi и H.R. Schumacher [31] выполнили 800 процедур иглой Parker—Pearson, при этом авторы не наблюдали ни одного осложнения, в том числе гемартроза или инфекции, и в 85% случаев получили пригодные для изучения образцы. При биопсии неподвижных суставов не удается получить подходящие для исследования образцы ткани, что является самым важным недостатком метода. Слепую игольчатую биопсию нельзя рекомендовать для серийных биопсий в клинических испытаниях терапевтических средств, но ее можно широко использовать в диагностических целях или при сравнительных научных исследованиях [31—33].

Во-вторых — биопсия под контролем УЗИ. Это сравнительно новый метод, который применяется в мелких и крупных суставах, бурсах и сухожильных влагалищах под местной анестезией [34, 35]. Сонографическое изображение, многократно получаемое в ходе одного исследования, позволяет выбрать лучшие участки для биопсии. В ходе исследования возможно обнаружение участков субсиновиального полиморфно-клеточного воспалительного инфильтрата и поверхностно расположенного фибрина, что указывает на активное воспаление СО. Наряду с этим отсутствие положительного сигнала не исключает наличие синовиита [36, 37]. Гипертрофия ворсин и собственно СО хорошо выявляется в сером диапазоне изображения. УЗИ более информативно, чем клинический счет поражения, особенно при множественном вовлечении суставов [38—40], поэтому оно является важным компонентом обследования больных и определения наиболее подходящих для биопсии суставов и участков СО.

Этот метод, несомненно, полезен, но не лишен недостатков. Так, костные компоненты, например надколенник, могут создавать ультразвуковые помехи, что ограничивает доступ к некоторым суставам. В литературе отсутствуют данные об исследовании клинически неизменных суставов. Однако УЗИ позволяет выбрать пораженный сустав и выполнить биопсию СО независимо от использованной техники при субклиническом поражении. В литературе отсутствуют данные о пригодности полученных образцов для лабораторного исследования (количественная полимеразная цепная реакция — ПЦР), получения клеточных культур и др. Хотя метод привлекателен, необходима его валидизация.

В-третьих — артроскопическая биопсия. Метод безопасен, хорошо переносится больными [33, 41—45], но по стоимости превосходит слепую биопсию толстой иглой, так как требует специального обучения персонала и технического обеспечения. Исследование проводится под местной анестезией. Специалист визуально оценивает воспаление синови, осматривает все отделы сустава и берет несколько образцов ткани из наиболее измененных участков. В коленном суставе это супрапателлярная сумка, медиальный и латеральный заворот, тибioфemorальное сочленение и пателлярный край. Процедуру можно проводить в пораженном и непораженном коленном, локтевом и метакарпофаланговом суставах [46, 47]. Осложнения артроскопии редки. Поч-

ти треть больных с гонитом отмечают незначительную боль и дискомфорт во время процедуры, менее 10% — быстро проходящий отек сустава и сосудистую реакцию. В исследовании, основанном на 15 682 артроскопиях, гемартроз развился в 0,9% случаев, тромбоз глубоких вен — в 0,2% и инфицирование сустава — в 0,1% [43].

Хотя артроскопия является дорогим методом, требующим обучения персонала, на сегодняшний день она рассматривается как «золотой стандарт» обследования и проведения биопсий, позволяющий получить образцы ткани из различных отделов суставов. Собранный таким образом материал пригоден для морфологической диагностики даже анкилозированных суставов. Активность воспаления в одном суставе коррелирует с поражением других суставов. Метод позволяет проводить динамическое наблюдение пораженного сустава в клинических испытаниях.

Получение биоптатов

Морфологическое заключение основывается на суммарном описании множества признаков в синовиальной оболочке, отражающих активность воспаления и коррелирующих с системными проявлениями болезни. Предполагают, что медиаторы воспаления и костной деструкции экспрессируются в суставе, прежде всего на стыке паннус—хрящ (СПХ) и не-СПХ. В различных исследованиях получены аналогичные данные о наличии Т-клеток, плазматических клеток и нескольких матричных металлопротеиназ и гранзимов в СПХ и не-СПХ. В то же время информация о количестве макрофагов противоречива [32, 48—50].

Морфологические изменения в синовии гетерогенны, поэтому изучение маленьких фрагментов ткани может привести к гипер- или гиподиагностике. Чтобы избежать диагностической ошибки, важно получить множество образцов из разных отделов сустава. Это позволит составить реальное представление о количестве Т-клеток в инфильтрате и активации маркеров с более чем 10% точностью, а также выявить двукратную разницу экспрессии генов при количественном определении методом ПЦР [51]. Аналогичные результаты дает изучение биоптатов, полученных под контролем УЗИ.

Хотя коленный сустав наиболее удобен для артроскопии, он не всегда подходит для биопсии, так как на момент исследования этот сустав может быть непораженным. В таких случаях рекомендуется получить серию биоптатов из другого крупного сустава.

Рекомендации для получения биоптатов СО коленного сустава

Рекомендации для получения биоптатов СО коленного сустава основаны на опыте разных исследователей, участвующих в консенсусном протоколе группы по изучению синовиов EULAR. Эти рекомендации могут быть использованы для дальнейших клинических исследований.

Поражение коленного сустава клинически наиболее выражено, СО в нем наиболее доступна. Образцы ткани необходимы для гистологического, иммуногистохимического, количественного исследований, ПЦР и др. Для этих целей используют 6—8 фрагментов ткани из пяти локализаций: верхнего заворота, медиальной поверхности СО, нижнего заворота, тибioфemorальной области и, наконец, СПХ рядом с краем надколенника. В соответствии с требованиями различных методик образцы размещают на влажной марлевой салфетке, смоченной физиологическим раствором, и готовят для дальнейшего хранения. Эти же принципы при-

менимы для исследования биоптатов разных локализаций не только при РА, но и при других нозологических формах.

Хранение биоптатов

Для гистологического исследования образцы фиксируют на 24 ч в 10% нейтральном формалине и заливают в парафиновые блоки по общепринятой методике. Окрашивают гематоксилином и эозином, а при необходимости и другими рутинными методами. Для иммуногистохимического исследования помещают в контейнер 8 образцов ткани, заливают Tissue-Tek, 2 мин инкубируют при комнатной температуре, после этого в течение 1 мин замораживают в жидком азоте, пока гель не побелеет, и в таком виде хранят до проведения исследования.

Образцы для ПЦР, исследования генов в ДНК (DNA-microarray), ELISA или других методов обычно сразу помещают в маркированные контейнеры, замораживают и хранят в жидком азоте. РНК в СО быстро деградирует, поэтому для ее изучения требуется максимально быстрая заморозка тканей в жидком азоте. Свежие образцы ткани можно хранить в специальных контейнерах, содержащих 1,5 мл RNAlater, при температуре 4 °C в течение 16–24 ч. На следующий день RNAlater удаляют, не повреждая биоптаты, и контейнеры оставляют в холодильнике при температуре -80 °C. Контейнеры нельзя хранить в жидком азоте. Условия обработки материала для изучения популяции клеток, ПЦР или DNA-microarray зависят от требований, предъявляемых к каждой методике [29].

Для выделения клеточной культуры синовиальную ткань помещают в культуральную среду (Dulbecco's modified Eagle's medium — DMEM, содержащую сыворотку). Клетки выращивают в среде вне ткани или выделяют путем обработки ферментами. Впоследствии синовиальные клетки выращивают в инкубаторе при температуре 37 °C в 5% CO₂.

Фрагменты СО можно культивировать *ex vivo* [52, 53]. В этом случае сохраняются архитектура ткани и межклеточные контакты и более точно отражается окружение

воспаления. Такая культура ткани спонтанно выделяет провоспалительные цитокины и используется для доказательства концепции потенциальных терапевтических мишеней. Биоптат помещают в 48- или 96-луночные планшеты со средой, содержащей DMEM или RPMI 1640. Ткань культивируют при отсутствии доступа провоспалительных индукторов (ФНО α, ИЛ 1 β) при температуре 37 °C в инкубаторе с 5% CO₂. После инкубации супернатантные клетки отделяют для количественного определения провоспалительных медиаторов и устанавливают массу ткани. Образцы мгновенно замораживают и используют для выделения РНК или готовят для гистологического исследования.

При необходимости в препаратах можно выявлять кристаллы уратов в поляризационном микроскопе в неокрашенных парафиновых срезах. При подозрении на бактериальную инфекцию СО может быть окрашена по Граму или изучена при ПЦР [54].

Таким образом, стандартные условия сбора и хранения биоптатов СО необходимы для достоверного анализа результатов в многоцентровых клинических исследованиях. Хотя акцент сделан на РА, эти условия могут распространяться и на изучение других воспалительных заболеваний суставов, таких как спондилоартриты, остеоартроз и др.

Для определения исходов терапии можно сравнивать наличие или уровень экспрессии биомаркеров СО, например макрофагов в субсиновиальном слое до и после лечения. Маркеры могут быть использованы для определения дозы использованных препаратов.

Представленные данные являются первым шагом к стандартизации инновационных, доказательных клинических исследований [55]. Иммуногистохимическое (в том числе количественное) исследование, экспрессия генов и экспрессия белков также нуждаются в стандартизации, а сбор и сохранение материала необходимо проводить в соответствии с предложенными рекомендациями.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Tak P.P., Bresnahan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthr Rheum* 2000;43:2619–33.
2. Rooney M., Whelan A., Feighery C. et al. Changes in lymphocyte infiltration of synovial membrane and the clinical course of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1989;32:361–9.
3. Fireshtein G.S., Pain M.M., Boyle D.L. Mechanisms of metotrexate action in rheumatoid arthritis. Selective decrease in synovial collagenase gene expression. *Arthr Rheum* 1994;37:193–200.
4. Tak P.P., van der Lubbe P.A., Cauli A. et al. Reduction of synovial infiltration after anti-CD4 monoclonal antibody treatment in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:1457–65.
5. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C. et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:1077–81.
6. Kraan M.C., Reece R.J., Barg E.C. et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and metotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthr Rheum* 2000;43:1820–30.
7. Youssef P.P., Triantifillou S., Parker A. et al. Variability in cytokine and cell adhesion molecule staining in arthroscopic synovial biopsies: quantification using color video image analysis. *J Rheumatol* 1997;24:2291–8.
8. Cunnane G., Madigan A., Murphy E. et al. The effect of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:62–9.
9. Catrina A.I., Lampa M.C., Ernestam S. et al. Anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:484–9.
10. Smeets T.J., Kraan M.C., Loon M.E. et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrates early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthr Rheum* 2003;48:2155–62.
11. Rooney T., Murphy E., Benito M. et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1393–8.
12. Makrygiannakis D., Klint E., Catrina S.B. et al. Intraarticular corticosteroids decrease synovial RANKL expression in inflammatory arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:1463–72.
13. Catrina A.I., Klint E., Ernestam S. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:76–81.
14. Tak P.P. Examination of synovium and synovial fluid. In: Firestein G.S., Panayi G.S., Wolheim F.A., eds. *Rheumatoid arthritis: Frontiers in pathogenesis and treatment*.

- New York, USA: Oxford University Press, 2006;229–41.
15. Gerlag D.M., Tak P.P. Novel approaches for treatment of rheumatoid arthritis: lessons from the evaluation of synovial biomarkers in clinical trials. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:311–23.
 16. De Groot J., Zuurmond A.M., Tak P.P. Biological markers. In: Firestein G.S., Budd R.C., Harris E.D., McInnes I.B., Ruddy S., Sargent J.S., eds *Kelly's Textbook Of rheumatology*. Philadelphia, Pennsylvania, USA: WB Saunders, 2009;475–89.
 17. Nak P.P., Smeets T.J., Daha M.R. et al. Analysis of synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthr Rheum* 1997;40:217–25.
 18. Atkinson A.J., Colburn W.A., DeGruttola V.G. et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
 19. Smeets T.J., Kraan M.C., Versendaal J. et al. Analysis of serial synovial biopsies in patients with rheumatoid arthritis: description of control group without clinical improvement after treatment with interleukin 10 or placebo. *J Rheumatol* 1998;26:2089–93.
 20. Gerlag D.M., Haringman J.J., Smeets T.J. et al. Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:3783–91.
 21. Haringman J.J., Gerlag D.M., Zwinderman A.H. et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:834–8.
 22. Beeten D., Houbiers J., Kruithof E. et al. Synovial inflammation does not change in the absence of effective treatment: implications for the use of synovial histopathology as biomarker in early phase clinical trials in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:990–7.
 23. Wijbrandts C.A., Vergunst C.E., Haringman J.J. et al. Absence of changes in the number of synovial sublining macrophages after ineffective treatment for rheumatoid arthritis: implications for use of synovial sublining macrophages as biomarker. *Arthr Rheum* 2007;56:3869–71.
 24. Thurlings R.M., Vos K., Wijbrands C.A. et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:917–25.
 25. Bresnihan B., Pontifex E., Thurlings R.M. et al. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *J Rheumatol* 2009;36:1800–2.
 26. Parker R.H., Pearson C.M. A simplified synovial biopsy needle. *Arthr Rheum* 1963;6:172–6.
 27. Van Baarsen L.G., Bos C.L., van der Pouw Kraan T.C. et al. Transcription profiling of rheumatic diseases. *Arthr Res Ther* 2009;11:207.
 28. Hü upl T., Stuhlmüller B., Grutzkau A. et al. Do gene expression analysis inform us in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl.): i37–42.
 29. Lindberg J., Wijbrandts C.A., van Baarsen L.G. et al. The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* 2010; 5: e11310.
 30. Gerlag D.M., Tak P.P. How to perform and analyse synovial biopsies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:221–32.
 31. Saaibi D.L., Schumacher H.R. Jr. Percutaneous needle biopsy and synovial histology. *Baillier Clin Rheumatol* 1996;10:535–54.
 32. Youssef P.P., Kraan M., Breedveld F. et al. Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy. *Arthr Rheum* 1998;41:663–9.
 33. Gerlag D.M., Tak P.P. Synovial biopsy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:387–400.
 34. Koski J.M., Helle M. Ultrasound guided synovial biopsy using portal and forceps. *Ann Rheum Dis* 2005;64:926–9.
 35. Scire C.A., Epis O., Codullo V. et al. Immunohistochemical assessment of the synovial tissue in small joints in rheumatoid arthritis: validation of minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsy procedure. *Arthr Res Ther* 2007;9:R101.
 36. Scire C.A., Epis O., Vitolo B. et al. Comparison between US-guided and arthroscopic synovial biopsies. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):108.
 37. Koski J.M., Saarakkala S., Helle M. et al. Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating with histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1590–5.
 38. Wakefield R.J., Green M.J., Marzo-Ortega H. et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382–5.
 39. Magni-Manzoni S., Epis O., Ravelli A. et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61:1497–504.
 40. Scire C.A., Iagnocco A., Meenagh G. et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XXVIII. Impact of sonographic knee joint in recent-onset inflammatory polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:449–53.
 41. Baeten D., van den Bosch F., Elewaut D. et al. Needle arthroscopy of the knee with synovial biopsy sampling: technical experience in 150 patients. *Clin Rheumatol* 1999;18:434–41.
 42. Veale D.J. The role of arthroscopy in early arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:37–8.
 43. Kane D., Veale D.J., Fitzgerald O. et al. Survey of arthroscopy performed by rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:210–15.
 44. Klint E., Cartina A.L., Matt P. et al. Evaluation and macroscopic scoring. *Arthr Res Ther* 2009;11:R81.
 45. Vordenbäumen S., Joosten L., Friemann J. et al. Utility of synovial biopsy. *Arthr Res Ther* 2009;11:256.
 46. Kraan M.C., Versendaal H., Jonker M. et al. Asymptomatic synovitis precedes clinical manifest arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41:1481–8.
 47. Ostendorf B., Dann P., Wedenkind F. et al. Miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Rating of diagnostic value in synovitis staging and efficiency of synovial biopsy. *J Rheumatol* 1999;26:1901–8.
 48. Kirkham B., Portek I., Lee C.S. et al. Intraarticular variability of synovial membrane histology, immunohistology, and cytokine mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:777–84.
 49. Smeets T.J., Kraan M.C., Galjaard S. et al. Analysis of the cell infiltrate and expression of matrix metalloproteinases and granzyme B in paired synovial biopsy specimens from the cartilage-pannus junction in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 2001;60:561–5.
 50. Kane D., Jensen L.E., Grehm S. et al. Quantitation of metalloproteinase gene expression in rheumatoid and psoriatic arthritis synovial tissue distal and proximal to the cartilage-pannus junction. *J Rheumatol* 2004;31:1274–80.
 51. Boyle D.L., Rosengre S., Bugbee W. et al. Quantitative biomarker analysis of synovial gene expression by real-time PCR. *Arthr Res Ther* 2003;5:R352–60.
 52. Fearon U., Mullan T., Markham T. et al. Oncostatin M induces angiogenesis and cartilage degradation in rheumatoid arthritis synovial tissue and human cartilage cocultures. *Arthr Rheum* 2006;54:3152–62.
 53. Grabiec A.M., Krausz S., de Jager W. et al. Histone deacetylase inhibitors suppress inflammatory activation of rheumatoid arthritis patients synovial macrophages and tissue. *J Immunol* 2010;184:2718–28.
 54. Gerlag D.M., Tak P.P. How useful are synovial biopsies for the diagnosis of rheumatic diseases? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:248–9.
 55. Van de Sande M.G.H., Gerlag D.M., Lodde B.M. et al. Evaluating antirheumatic treatment using synovial biopsy: a recommendation for standardization to be used in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;70:423–7.

Качество жизни больных подагрой

М.С. Елисеев, М.В. Мукагова, В.Г. Барскова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: подагра, качество жизни, гиперурикемия.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elicmax@rambler.ru

Key words: gout, quality of life, hyperuricemia.

Contact: Maksim Sergeyevich Eliseyev elicmax@rambler.ru

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Распространенность подагры превышает таковую при ревматоидном артрите. Подагрой страдает 1–2% популяции [2], она является самой частой причиной артритов у мужчин, и в последние десятилетия заболеваемость подагрой непрерывно увеличивается [3]. Это может быть связано с ростом продолжительности жизни, влиянием таких факторов риска возникновения подагры, как прием алкоголя, нарушение диеты, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), хроническая почечная недостаточность, применение диуретиков, низких доз аспирина, циклоспорина [4–6]. При этом экономические затраты на больных хронической подагрой колоссальные и, например в США, составляют приблизительно 6% общих затрат на здравоохранение [7].

Помимо влияния отдельных заболеваний на риск развития подагры и гиперурикемии (ГУ), появляется все больше доказательств того, что ГУ (сывороточный уровень мочевой кислоты — МК >7 мг/дл), частота которой в популяции составляет 18% [8], — не только причина развития подагры и мочекаменной болезни, но и один из факторов риска других заболеваний [9].

Пристальное внимание к анализу причин частого сочетания подагры с другими заболеваниями легко объяснимо. Ассоциацию между подагрой и некоторыми другими заболеваниями отмечали еще в древности. В начале 20-х годов XX в. сочетание подагры с сахарным диабетом (СД) 2-го типа описывали Г.Ф. Ланг, наблюдавший частое развитие подагры у больных ожирением, подъемом АД и нарушениями углеводного обмена, и Е. Kylin, который предположил нарушения углеводного обмена, АГ и ГУ объединить в отдельный синдром [10, 11]. Подагра ассоциируется с частым развитием сердечно-сосудистых заболеваний, АГ, СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией, метаболическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, мочекаменной болезнью [12, 13]. Неудивительно, что подагра и ГУ — состояния, для которых характерна наибольшая полиморбидность, особенно у больных пожилого и старческого возраста, и в последние годы это предположение подтверждается данными эпидемиологических и клинических исследований. Так, анализ частоты и причин полиморбидности у пожилых жителей Германии продемонстрировал, что относительный риск полиморбидности при подагре и нарушениях пуринового и пиримидино-

вого обмена относится к десяти нарушениям с максимальным риском развития других патологических состояний [14]. Этот риск при подагре был выше, чем, например при АГ, более чем в 4 раза. По данным А.А. Reidel и соавт. [15], у каждого больного подагрой в среднем выявляется 5 различных сопутствующих заболеваний. Аналогичные результаты были получены и при обследовании более чем 300 больных подагрой в НИИР РАМН. Оказалось, что у каждого 2-го больного индекс массы тела (ИМТ) соответствует ожирению, у 2/3 выявляются метаболический синдром, нарушения липидного обмена, почти у 80% — АГ, а более чем у 30% — СД 2-го типа [16].

Социальное значение этих, катастрофически часто сопутствующих подагре заболеваний огромно. Так, в 2007 г. правительством Российской Федерации была принята Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями», включающая в том числе и подпрограммы «Сахарный диабет» и «Артериальная гипертензия» [17]. Помимо снижения заболеваемости и смертности, увеличения продолжительности жизни, среди основных целей программы — и необходимость улучшения качества жизни больных.

И если основной причиной смерти больных подагрой являются именно осложнения сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19], то причиной снижения качества жизни у них могут быть как коморбидные заболевания, так и собственно поражение опорно-двигательного аппарата, особенно при хроническом артрите с вовлечением большого числа суставов, деформациями и тофусами. В отсутствие адекватного лечения «естественное» течение подагры, как правило, прогрессирующее: бессимптомное течение ГУ может приводить к дебюту заболевания, характеризующемуся острыми приступами артрита, которые чередуются с межприступными периодами. Несмотря на отсутствие симптоматики, обусловленное кристаллами моноурата натрия повреждение тканей продолжается даже в межприступный период заболевания, постепенно частота и продолжительность приступов артрита увеличиваются, и в итоге течение артрита становится хроническим. Образуются подкожные и внутрикожные тофусы, которые могут вскрываться, формируя характерные трудно заживающие кожные дефекты.

В середине прошлого века Е.М. Тареев писал: «Прогноз в отношении жизни при подагре в значительной степени определяется сопутствующими прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: коронаросклерозом, гипертонией, нефроангиосклерозом. Сами по себе подагрические нарушения, как правило, не угрожают жизни. Однако

изменения суставов могут значительно мешать передвижению и понижать трудоспособность больных» [20].

Действительно, острый приступ подагрического артрита характеризуется сильнейшей болью, которая может существенно снижать качество жизни, а в случае развития хронического артрита и тофусных форм заболевания это снижение, касающееся прежде всего физического здоровья, может происходить и из-за развития стойких функциональных нарушений [21, 22].

В отличие от других ревматических заболеваний, например РА или СКВ, публикаций, которые были бы посвящены изучению влияния поражения опорно-двигательного аппарата при подагре и коморбидных ей заболеваний на качество жизни больных, очень мало; хотя при хронических заболеваниях, в том числе в фазе ремиссии, показатели, отражающие качество жизни, — основной критерий оценки состояния больного [23].

Именно оценка качества жизни позволяет дать подробную характеристику физического и психологического состояния больного, а также оценить его социальный статус при различных заболеваниях, эффективность терапии с точки зрения самого пациента [23, 24].

Функциональные нарушения и качество жизни изучают в основном с помощью опросников, которые позволяют оценить состояние пациента, лучше, чем суставные индексы [25]. В международной программе OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) [26], направленной на создание единых принципов изучения подагры, данные о качестве жизни и функциональных нарушениях признаны обязательными для комплексной оценки эффективности лекарственных препаратов у больных хронической подагрой. Тем не менее унифицированные способы определения влияния подагры на повседневную активность пациентов, как получающих лечение, так и с «естественным» течением заболевания, пока не разработаны.

Имеется немного серьезных исследований, посвященных подробному изучению влияния на качество жизни больных особенностей течения подагры (например, наличие тофусов, характер артрита). Одно из таких исследований [27] включало больных с диагнозом подагры независимо от тяжести течения заболевания, обследованных в Университете Сан-Диего, Медицинских центрах ветеранов Сан-Диего, Миннеаполиса и Цинциннати. Оценивали влияние на качество жизни особенностей течения заболевания (частота приступов артрита, наличие тофусов, последний и максимальный за последний год сывороточный уровень МК, глобальная оценка врачом тяжести подагры по визуальной аналоговой шкале — ВАШ), а также лечения, возраста, факторов риска подагры и коморбидных ей заболеваний (ИМТ, потребление алкоголя, семейный анамнез, прием мочегонных препаратов и низких доз аспирина, наличие АГ, ИБС, гиперлипидемии, болезней почек). Для оценки качества жизни использовали опросник Short Form-36 (SF-36), полученные показатели сравнивали с популяционными данными. У большинства (80,7%) больных определялось наличие ожирения или избыточной массы тела, у 73,9% — АГ, у 58,9% — дислипидемия.

Было ожидаемо, что у больных подагрой по сравнению со средними значениями в популяции были существенно снижены индексы и физического, и психического здоровья. На это снижение в значительной мере влияли показатели,

отражающие тяжесть течения подагры: число приступов артрита в год, среднее число пораженных суставов при каждом приступе и при наиболее тяжелом приступе. Большое значение имели и интенсивность боли во время приступа артрита, и продолжительность болевого синдрома. Однако сопоставимые результаты были получены и при анализе негативного влияния на качество жизни больных подагрой коморбидных заболеваний, а наличие СД, болезней почек, ИБС или сердечной недостаточности намного более тесно коррелировало со снижением индекса физического здоровья, чем показатели, отражающие течение подагры и поражение опорно-двигательного аппарата. Кроме того, авторы обращают особое внимание на то, что хотя более 80% включенных в исследование больных принимали аллопуринол, у большинства из них приступы артрита сохранялись даже при его применении, в то же время анализ влияния такой терапии на показатели качества жизни не проводился. Авторы предполагают, что, возможно, проводимая терапия была неэффективной, так как доза аллопуринола была недостаточной для достижения нормурикемии.

Действительно, по данным E. Roddy и соавт. [21], ни высокий уровень МК, ни прием аллопуринола не оказывали существенного влияния на качество жизни. Хотя общая оценка качества жизни и удовлетворенность состоянием здоровья в группе больных подагрой были ниже, чем в группе контроля, эти различия нивелировались после проведения пошаговой линейной регрессии, включающей пол, возраст, ИМТ и наличие других поражений опорно-двигательного аппарата, прежде всего клинических проявлений остеоартроза (ОА). Однако другие заболевания (АГ, СД, нарушения липидного обмена, кардио- и цереброваскулярные заболевания, почечная недостаточность), частота которых у больных подагрой значительно превышала таковую в группе контроля, не были включены в регрессионный анализ. Кроме того неясно, как возможно дифференцировать поражение опорно-двигательного аппарата при сочетании подагры и ОА. Существенным недостатком данного исследования является сложный алгоритм диагностики подагры, исходно основанный на субъективном мнении больного (врачом осмотрена только часть больных — 82%, предположительно имеющие диагноз подагры по данным анкетирования), значительно больший средний возраст больных подагрой по сравнению с контрольной группой и крайне низкий процент больных, согласившихся участвовать в исследовании (23%). Можно предположить, что течение заболевания у 77% больных, отказавшихся от анкетирования, существенно отличается и репрезентативность выборки сомнительна. При этом авторы полагают, что в реальной практике лечение, проводимое больным подагрой, далеко от оптимального, часто ограничивается рекомендациями по коррекции образа жизни и даже в случае регулярного приема аллопуринола суточные дозы препарата часто слишком низкие [28]. В отличие от большинства других работ, в которых применяли опросник SF-36, в цитированном исследовании использовали опросник WHO-QoL. Особенностью его является не только многогранность оценки, включающей 6 доменов, но и участие в создании и валидации опросника множества независимых научных центров в Америке (Северной и Южной), Австралии, Азии, Европе (один из европейских центров — в России).

В то же время сравнительное проспективное наблюдение [29] за двумя группами больных с тофусной и бестофусной подагрой продемонстрировало, несмотря на отсутствие в группах демографических различий, сопоставимую частоту коморбидных заболеваний, при наличии тофусов функциональная способность (использовали индекс нарушения жизнедеятельности HAQ-DI) у больных подагрой была большей и они согласны были больше средств потратить на лечение. Тем не менее наличие тофусов не влияло на показатели качества жизни по данным опросника SF-36 и показатели шкалы Gout Impact Scale (GIS) опросника GAQ 2.0, модифицированного для подагры.

Немного большим был процент больных, согласившихся участвовать в исследовании V. Strand и J.A. Singh (58%) [30]. Всего опрошено 40 508 больных базы данных ветеранов США, из которых 1090 (2,69%) страдали подагрой. Как и в большинстве других исследований, показатели физического здоровья, полученные при применении опросника SF-36, были хуже у больных подагрой, чем в группе сравнения, но эти различия были обусловлены наличием коморбидных заболеваний и социально-демографическими характеристиками (больные подагрой были старше, среди них было больше пенсионеров, холостяков, меньше женщин, курильщиков). Интересно, что показатели психического здоровья у больных подагрой даже превосходили таковые в группе сравнения, хотя не имели клинического значения. К сожалению, в этом исследовании не были проанализированы клинические особенности течения подагры (например, частота приступов артрита), так как для оценки состояния здоровья больных использовали только «общую» базу данных ветеранов США. В то же время данные исследования показали, что больные подагрой чаще обращаются к врачу (3,5 против 2,7 случаев первичной обращаемости в год), их чаще госпитализируют (18,3% против 15,1%), но они намного реже обращаются за помощью по поводу психических нарушений (10,1% против 13,7%). У больных подагрой оказались выше (на 50,13%) показатели общей смертности (однако при проведении мультифакторного анализа, включающего коррекцию по возрасту, социальному статусу, семейному положению, расе, уровню образования, курению, наличию коморбидных заболеваний, эти различия нивелировались, составив только 18,47%; $p=0,230$).

Схожие данные были получены и при сравнении качества жизни больных подагрой с ГУ (>6 мг/дл) в сочетании с хроническим артритом или частотой приступов артрита, превышающей 3 раза в год, или наличием тофусов при сравнении с возрастными и половыми нормами, принятыми в США [31].

Остается открытым вопрос о взаимосвязи боли с другими клиническими проявлениями подагры, показателями качества жизни и функциональным состоянием больных. Недавно опубликованы данные исследования, проводимого с целью валидации методов оценки боли у больных хронической тофусной подагрой. Было подтверждено, что оценка боли по ВАШ и шкале боли опросника SF-36, а также глобаль-

ная оценка состояния больного по ВАШ могут использоваться для определения исхода заболевания и эффективности проводимой терапии у наиболее тяжелого контингента больных подагрой (пациенты, резистентные к другому лечению, получали терапию пеглотиказой в рамках мультицентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования) [32]. При этом выраженность боли по ВАШ вполне закономерно статистически достоверно коррелировала с числом болезненных и припухших суставов, показателями физического и психического здоровья опросника SF-36, значением функционального индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire), а вот корреляции с длительностью заболевания, приступами артрита, их частотой, наличием коморбидных заболеваний и сывороточным уровнем МК не получено.

Интересны результаты исследования V. Strand и соавт. [33], сравнивших показатели качества жизни у больных с разными ревматическими заболеваниями, включая подагру. Известно, что показатели качества жизни при ревматических заболеваниях могут существенно отличаться. Например, по данным N. Gupta и соавт. [34], у больных РА с высокой активностью заболевания (DAS 28 $>5,1$) показатели качества жизни, отражающие физическое и психологическое здоровье, социальную активность и взаимодействие с окружающей средой, при использовании опросника WHOQOL-BREF были достоверно ниже, чем у больных с высокой активностью системной красной волчанки — СКВ (индекс MEX-SLEDAI >5). В то же время, по данным J. Singh и соавт. [32], ухудшение показателей качества жизни у больных подагрой было сопоставимо с таковым у больных активным РА и СКВ. При этом показатели качества жизни при подагре были намного хуже, чем у больных ОА с АГ и больных ИБС с АГ [32]. Эти результаты в какой-то степени опровергают мнение E. Roddy и соавт. [21], что снижение качества жизни больных подагрой может быть связано преимущественно с коморбидными или другими ревматическими заболеваниями, сочетающимися с подагрой.

Несомненно, оценка эффективности терапии, течения и исходов большинства заболеваний, в том числе подагры, не может быть объективной без определения параметров качества жизни. Однако, хотя и считается, что при подагре страдает физическое состояние больных, нарушается их социальная адаптация, имеющихся в настоящий момент данных недостаточно, чтобы ответить на ряд принципиальных вопросов. Неясно, насколько существенным является вклад собственно клинических проявлений подагры и отдельных коморбидных заболеваний в снижение качества жизни, какую роль в предотвращении данных изменений могут играть лекарственные препараты и какова, исходя из этого, социальная и экономическая целесообразность их применения. Противоречивы данные о влиянии подагры на состояние психического здоровья. Не разработаны алгоритмы исследования показателей качества жизни при динамическом наблюдении за больными. Учитывая пристальное внимание исследователей к изучению качества жизни больных, ответы на эти вопросы могут быть даны уже в ближайшие годы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных.

- Науч-практич ревматол 2004;1:5–7.
2. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal dis-

- eases in the United States. Arthr Rheum 1998;41:778–99.
3. Saag K.G., Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout.

- Arthr Res Ther 2006;8(Suppl. 1):2.
4. Roddy E., Zhang W., Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheum* 2007;3:443–9.
 5. Luk A.J., Simkin P.A. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care* 2005;11(15 Suppl.):S435–S442.
 6. Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men – A prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7639):309–12.
 7. Kim K.Y., Schumacher H.R., Hunsche E. et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther* 2003;25:1593–617.
 8. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. The treatment of asymptomatic hyperuricemia: results from the population-based general practice research database (GPRD). *Arthr Rheum* 2003;48(Suppl. 9):S612.
 9. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267–72.
 10. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950;495 с.
 11. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka «mie-Hyperurika» miesyndrom. *Zentralblatt Innere Med* 1923;44:105–27.
 12. Annemans L., Spaepen E., Gaskin M. et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960–6.
 13. Edwards N.L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2008;75(Suppl. 5):S13–S16.
 14. Van den Bussche H., Koller D., Kolonko T. et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health* 2011;11(1):101.
 15. Reidel A.A., Nelson M., Joseph-Ridge N. et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol* 2004;31:1575–81.
 16. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Тер арх* 2010;5:50–4.
 17. Постановления Правительства РФ от 18.02.2008 №95, от 02.06.2008 №423.
 18. Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D. et al. For the MRFIT Research Group Long-term Cardiovascular Mortality Among Middle-aged Men With Gout. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1104–10.
 19. Kuo C.F., Luo S.F., Yu K.H. et al. Gout is an independent risk factor for acute myocardial infarction in young and low-risk patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):169.
 20. Тареев Е.М. Внутренние болезни. М.: Медгиз, 1956;578 с.
 21. Roddy E., Zhang W., Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1441–4.
 22. Lee S.J., Hirsch J.D., Terkeltaub R. et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology* 2009;48:582–6.
 23. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Олма-Пресс, 2002;300 с.
 24. Амирджанова В.Н. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. *Науч-практич ревматол* 2008 (прил. к №1):15–20.
 25. Pouchot J. Toward individualized quality of life assessment. *J Bone Spin* 2000;67(2):83–5.
 26. Taylor W.J., Schumacher H.R. Jr., Baraf H.S.B. et al. A modified Delphi exercise to determine the extent of consensus with OMERACT outcome domains for studies of acute and chronic gout. *Ann Rheum Dis* 2008;67:888–91.
 27. Susan J.L., Hirsch J.D., Terkeltaub R. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology* 2009;48:582–6.
 28. Roddy E., Zhang W., Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1311–5.
 29. Kawata A.K., Benjamin K.L., Waltrip R.W. et al. Validation of the SF-36 and HAQ-DI in patients with treatment-failure gout. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. II):236.
 30. Singh J.A., Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1310–6.
 31. Strand V., Singh J.A., Sundry J. et al. Health related quality of life of patients with refractory gout and US Veterans Administration patients with gout and comorbidities is poor and comparable to that in other severe chronic conditions. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl.):177.
 32. Singh J.A., Yang S., Strand V. et al. Validation of pain and patient global scales in chronic gout: data from two randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1277–81.
 33. Strand V., Edwards L., Singh J. Health-related quality of life (HRQOL) of patients with treatment failure gout is poor, and comparable to that in other severe chronic conditions. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):168.
 34. Gupta N., Bedi G.S., Khanna S. et al. Health related quality of life of patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in India- a comparison. *Qual Life Res* 2005;14(8):1953–8.