

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

жизнедеятельности, у 4 – снижение степени ограничения жизнедеятельности. У 1 пациентки при сочетании опроса с выполнением действия наблюдалась попытка явного приуменьшения степени выраженности ограничения жизнедеятельности (0,5 – по данным пациентки, 1,125 – по данным врача).

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

1) общий показатель по группе больных ЮХА соответствует средней степени ограничения жизнедеятельности;

2) изучаемый показатель достоверно выше у пациентов с системным вариантом ЮХА по сравнению с полиарткулярным;

3) средний показатель ограничения жизнедеятельности в настоящем исследовании оказался достоверно ниже, чем у пациентов, находившихся на лечении в НИИР РАМН в 2005–2006 гг.;

4) использование опросника CHAQ у детей младше 5 лет малоэффективно, так как невозможно понять, обусловлены трудности выполнения тех или иных действий заболеванием или неумением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh G., Athreya B.H., Fries J.F. et al. Measurement of Health Status in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37(12):1761–9.
2. Brunner H. Health of Children with Chronical Arthritis: Relation of Different Measures and the Quality of Parents Proxy Reporting. *Arthr Rheum* 2004;51(5):763–73.
3. Nikishina I., Ruperto N., Kuzmina N. et

al. The Russian version of the Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health and Child Health Questionnaire (CHO). *Clin Exp Rheum* 2001;19(Suppl 23):131–5.
4. Prier A.M. Prognosis of the systemic forms of juvenile chronic arthritis. *Apropos of 100 cases. Arch Fr Pediatr* 1984;41:91–7.
6. Prier A.M. Devenir fonctionnel social et

professionnel de patients atteints d'arthrite chronique juvenile revus 12 ans apres une premiere estimation. *Rev Rheum* 1985;52:189–90.
7. Flato B., Lien G., Smerdel A. Prognostic factors in Juvenil rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheum* 2003;30(2):386–93.

Анкилозирующий спондилоартрит в ревматологической практике Карелии

И.М. Марусенко, А.А. Бражник, Н.Н. Везикова, О.А. Васькова
ФГБОУ ВПО «Петрозаводский университет», Республика Карелия

Представлены патоморфологические аспекты воспалительного процесса при анкилозирующем спондилоартрите (АС), роль мышечного спазма в поддержании интенсивности болевого синдрома и скованности, необходимость ранней диагностики АС, значение раннего применения нестероидных противовоспалительных препаратов у таких пациентов. Результаты клинических исследований и собственные данные авторов демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость нимесулида (найз) при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, диагностика, лечение.

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко imarusenko@yandex.ru

Ankylosing spondyloarthritis in the rheumatology practice of Karelia
I.M. Marusenko, A.A. Brazhnik, N.N. Vezikova, O.A. Vaskova
Petrozavodsk State University

The paper describes the pathological aspects of an inflammatory process in ankylosing spondyloarthritis (AS), the role of muscle spasm in maintaining the intensity of pain syndrome and stiffness, the need for the early diagnosis of AS, and the significance of the early use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in these patients. The results of clinical trials and the authors' data demonstrate the high efficacy and good tolerance of nimesulide (nise) in AS.

Key words: ankylosing spondyloarthritis, diagnosis, treatment.

Contact: Irina Mikhailovna Marusenko imarusenko@yandex.ru

Анкилозирующий спондилоартрит (АС, болезнь Бехтерева) – хроническое системное заболевание суставов с преимущественной локализацией в крестцово-подвздошных сочленениях (КПС), позвоночнике и паравертебральных мягких тканях. АС ассоциируется с носительством антигена гистосовместимости HLA-B27 и относится к группе серонегативных спондилоартритов [1, 2].

Распространенность АС в мире составляет от 0,15 до 1,4% [2], в европейских странах – от 0,08 [3] до 0,26% [4], в

России (2008 г.) – 0,1% [5]. По данным на 2012 г., встречаемость АС у жителей Республики Карелия равна 0,014%, что может свидетельствовать о недостаточном уровне диагностики данной патологии.

Первые проявления заболевания возникают, как правило, в молодом возрасте (15–30 лет) и редко наблюдаются после 45 лет [1]. У женщин первые рентгенологические изменения появляются значительно позже, чем у мужчин [6]. Начало заболевания в молодом возрасте и ранняя инвали-

дизация подчеркивают социальное значение его своевременной диагностики. С момента появления первых признаков АС до установления правильного диагноза, по данным разных авторов, проходит от 3 до 10 лет. Достоверный диагноз АС устанавливается у мужчин в среднем только через 8,4 года, а у женщин через 9,8 года после начала АС. Сложности ранней диагностики могут быть связаны со слабо выраженной симптоматикой и клиническим разнообразием дебюта АС. Заболевание может манифестировать не только болью в нижней части спины, КПС, но и периферическим артритом, энтезитом, увеитом. Основной рентгенологический критерий – достоверный сакроилиит – часто отсутствует на ранних стадиях болезни.

Цель исследования – поиск причин запоздалой диагностики АС на основании ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов ревматологического отделения ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (Петрозаводск), а также оценка эффективности терапии нимесулидом.

Материал и методы. В ревматологическом отделении ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (Петрозаводск) наблюдается 91 пациент с АС. Среди больных АС преобладают мужчины – 81,08%. Средний возраст больных – 41,94±11,3 года, средний возраст появления первых симптомов заболевания соответствует данным литературы и колеблется в зависимости от пола. Возраст дебюта АС у мужчин – 25,83±8,7 года, у женщин – 32,16±14,02 года.

Нами проведен ретроспективный анализ 37 амбулаторных карт пациентов с АС с целью поиска причин запоздалой диагностики заболевания. В дебюте АС у большинства пациентов преобладало постепенное развитие боли в нижней части спины и в проекции КПС – 24 (64,87%) наблюдения. Однако только у 3 пациентов болевой синдром отмечался в проекции КПС, причем у 1 из них в сочетании с болью в поясничном отделе позвоночника. До диагностики АС пациенты наблюдались у терапевта или невролога по поводу остеохондроза в течение 7,47±4,72 года. Всем им назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако пациенты принимали их нерегулярно, в зависимости от интенсивности болевого синдрома. У 6 больных АС диагностирован при первом обращении по поводу боли в нижней части спины. Диагноз установлен на основании сочетания клинической картины и данных рентгенологического исследования КПС. Все пациенты консультированы ревматологом при обследовании по поводу болевого синдрома в нижней части спины.

Сразу после установления диагноза АС 18 пациентов получали терапию нимесулидом (найз) по 100 мг 2 раза в день перорально в течение 3 мес. Средний возраст больных составил 34,6±6,2 года, период наблюдения – 3 мес.

Результаты исследования. Клиническая картина периферического артрита в начале заболевания отмечена у 7 (18,92%) из 37 больных: артрит коленных суставов в сочетании с артритом другой локализации (голеностопные, тазобедренные и лучезапястные суставы). При развитии периферического артрита у 6 пациентов исходно диагностирован реактивный артрит, у 1 – ревматоидный артрит – РА (пациент с артритом коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; см. таблицу).

Исходные параметры АС перед началом терапии были следующими: индекс BASDAI – 4,16±1,63, выраженность бо-

ли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 64,8±27,6 мм, общее состояние здоровья (ОСЗ) по ВАШ – 52,5±24,7 мм, уровень СРБ – 32,4±26,8 мг/дл, СОЭ – 38,2±6,1 мм/ч.

Первичная оценка симптоматического эффекта терапии нимесулидом проводилась через 14 дней, 86% пациентов оценили эффективность терапии как хорошую. Через 2 нед индекс BASDAI составил 3,57±1,84, выраженность боли по ВАШ – 36,3±16,2 мм, ОСЗ по ВАШ – 32,6±21,2 мм, уровень СРБ – 28,6±18,8 мг/дл, СОЭ – 31,7±8,4 мм/ч ($p<0,05$).

При продолжении терапии нимесулидом в течение 1 мес отмечена достоверная положительная динамика основных показателей: индекс BASDAI – 3,26±2,14, выраженность боли по ВАШ – 28,4±18,5 мм, ОСЗ по ВАШ – 31,4±22,6 мм, уровень СРБ – 26,1±16,4 мг/дл, СОЭ – 28,6±8,3 мм/ч ($p<0,01$). Положительная динамика оцениваемых параметров сохранялась и через 3 мес: индекс BASDAI – 3,18±1,52, выраженность боли по ВАШ – 26,2±18,7 мм, ОСЗ по ВАШ – 24,8±14,6 мм, уровень СРБ – 28,2±22,5 мг/дл, СОЭ – 22,3±7,8 мм/ч ($p<0,01$).

Применение нимесулида у больных АС сопровождалось редкими побочными эффектами: в 2 (11,1%) случаях отмечены диспепсические жалобы, в 1 (5,6%) – повышение АД у пациента без гипертонической болезни.

Таким образом, собственный клинический опыт применения найза при АС свидетельствует о его достаточном анальгетическом и противовоспалительном эффекте и хорошей переносимости.

Обсуждение. НПВП – лекарственные средства первой линии для лечения АС и необходимый компонент комбинированной терапии заболевания, особенно с учетом ограниченного перечня базисных препаратов у таких пациентов.

НПВП воздействуют на основные проявления АС – боль и ригидность. Боль воспалительного характера в позвоночнике является одним из диагностических критериев АС. Характерная для АС боль возникает в ранние утренние часы, не уменьшается в покое и ослабевает после нагрузки. НПВП быстро снижают интенсивность боли, продолжительность и выраженность утренней ригидности. При этом положительный эффект данной группы препаратов в первые 48 ч рассматривается в качестве диагностического критерия АС, а интенсивность боли является одним из критериев ответа на проводимую терапию и критерием ремиссии при этом заболевании (ASAS response criteria и ASAS remission criteria) [7].

Болевой синдром в позвоночнике появляется на самых ранних стадиях АС и сохраняется продолжительное время, иногда годами. По мере прогрессирования заболевания болевой синдром становится менее выраженным, а ведущее место в клинической картине занимают тугоподвижность и деформация позвоночника со значительным нарушением его функции.

Особенности локализации воспалительного процесса и его патоморфология определяют эффективность применения НПВП сразу же после установления диагноза АС. У таких больных воспалительный процесс локализуется преимущественно не в синовиальной оболочке, а в энтезисах и костной ткани, что подтверждается рентгенологическим исследованием. НПВП не только обладают симптоматическим эффектом при АС, но и положительно влияют на рентгенологическое прогрессирование процесса.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Трактовка симптомов АС до установления окончательного диагноза

Предшествующий диагноз	Количество пациентов (n=37)	АС	
		периферическая форма (n=30)	центральная форма (n=7)
АС	6 (16,2)	6	0
Остеохондроз	24 (64,9)	24	0
Реактивный артрит	6 (16,2)	0	6
РА	1 (2,7)	0	1

Примечание. В скобках – процент больных.

При ретроспективной оценке рентгенограмм поясничного отдела позвоночника у 40 больных АС показано, что при регулярном приеме фенилбутазона оссификация мягких тканей позвоночника либо не развивалась, либо замедлялась [8]. Подобные данные получены в 2004 г. D. van der Heijde [9]. A. Wanders и соавт. [10] также установили, что многолетний непрерывный прием НПВП способен замедлить прогрессирование рентгенологических изменений в позвоночнике. Эти исследования подтверждают необходимость раннего назначения НПВП при АС. Однако длительный интервал между появлением первых симптомов АС и установлением диагноза отодвигает начало эффективной терапии заболевания.

НПВП следует назначать больному АС при установлении достоверного диагноза, особенно в случае клинически активного процесса. Первоочередной задачей такой терапии, безусловно, будет симптоматический эффект – устранение боли, что достигается обычно через 2 нед, реже требуется более длительное лечение для определения оптимальной дозы НПВП [11]. Среди стандартных НПВП одним из наиболее эффективных для терапии АС остается индометацин благодаря высокой противовоспалительной активности [12]. Сопоставимым по эффективности следует считать диклофенак натрия, о чем свидетельствуют данные контролируемых двойных слепых исследований. При этом диклофенак натрия лучше переносится при длительной терапии [13]. Другие стандартные НПВП (пироксикам, кетопрофен) также могут быть эффективны при АС, хотя прямых сравнений этих препаратов с индометацином и диклофенаком не проводилось.

Наряду со стандартными НПВП большой интерес вызывает возможность применения для лечения АС селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Роль селективных НПВП (сНПВП) в терапии АС изучена недостаточно, в частности, не проводились сравнительные исследования их эффективности с индометацином и диклофенаком. Однако более приемлемый профиль токсичности, особенно в отношении поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), может склонить врача к выбору сНПВП для длительной терапии. При АС непрерывное длительное применение НПВП наиболее обосновано с учетом их возможного влияния на прогрессирование заболевания, поскольку достоверно замедлить развитие АС сегодня можно только с помощью высокотратной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). Кроме того, при назначении НПВП конкретному пациенту следует учитывать индивидуальный ответ на такую терапию.

Нимесулид – один из первых НПВП, при изучении которого продемонстрирована более высокая селективность в отношении ЦОГ2. В многочисленных исследованиях *in vitro* и *ex vivo* показано, что нимесулид примерно в 5–20 раз более селективно ингибирует ЦОГ2, чем ЦОГ1.

При приеме внутрь препарат очень быстро и практически полностью абсорбируется, независимо от приема пищи, связывается с альбумином на 99%. Максимальная концентрация в плазме при приеме 100 мг достигается через 1,22–2,75 ч. Будучи нейтральной, молекула нимесулида в отличие от многих других НПВП не проникает в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, что существенно снижает риск ее контактного повреждения. Однако это свойство позволяет препарату легко накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови. Выведение нимесулида происходит с мочой и калом. Среди используемых на российском рынке селективных ингибиторов ЦОГ2 нимесулид обладает наименьшим периодом полувыведения (1,8–4,7 ч).

Важно, что нимесулид характеризуется широким спектром ЦОГ-независимых эффектов, которые могут определять его противовоспалительную, анальгетическую и хондропротективную активность. Так, помимо блокады ЦОГ2, нимесулид снижает синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, ФНО α), оказывает антигистаминное действие, блокирует синтез металлопротеиназы, фермент фосфодиэстеразу IV, необходимый для активизации в очагах тканевого повреждения клеток, ответственных за острый воспалительный ответ.

Нимесулид хорошо переносится и редко вызывает развитие серьезных побочных эффектов, требующих его отмены. По данным ряда исследований, частота побочных эффектов на фоне приема нимесулида достоверно не отличается от таковой при использовании плацебо или ниже, чем на фоне приема других НПВП. Например, риск развития желудочно-кишечного кровотечения в популяционном исследовании по типу «случай – контроль» для нимесулида составил 3,2, тогда как для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, а рофекоксиба – 7,2.

Эти положительные свойства препарата сделали его одним из самых популярных НПВП в России. По данным ФГБУ «НИИР» РАМН, нимесулид – препарат выбора среди сНПВП при лечении АС. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что его эффективность у большинства больных сопоставима с таковой диклофенака.

Второй компонент клинической картины АС, требующий лекарственной коррекции наряду с болью, – мышеч-

ный спазм. У таких больных визуально можно определить изменение контура («выбухание») мышцы, которая при пальпации может иметь повышенную плотность. Произвольные движения с вовлечением спазмированной мышцы совершаются в неполном объеме. Персистирующее воспаление в суставах позвоночника вызывает рефлекторное напряжение мышц спины, что приводит к изменению осанки и деформации позвоночника. Напряжение поперечнополосатой мускулатуры — защитная реакция на боль, в то же время сама боль вызывает эмоциональный стресс и повышение тонуса мышц, определяющих защитную позу [14]. Спазмированные мышцы приводят к ограничению подвижности определенного сегмента позвоночника и становятся вторичным источником боли. Возникает порочный круг «боль — мышечный спазм — боль», такое состояние сохраняется длительное время и способствует формированию миофасциального синдрома [15]. Некоторые авторы рассматривают повышение мышечного тонуса как один из факторов риска быстрого прогрессирования АС и его неблагоприятного исхода.

При наличии мышечного гипертонуса у больных АС терапия НПВП должна дополняться назначением миорелаксантов, которые расслабляют поперечнополосатую мускулатуру. При купировании рефлекторного напряжения мышц улучшается кровоснабжение тканей, что способствует нормализации метаболических расстройств. Миорелаксанты, снижая мышечный тонус и уменьшая ригидность, способствуют увеличению амплитуды движений в позвоночнике и периферических суставах.

Тизанидин (сирдалуд) — эффективный препарат для лечения мышечно-тонических синдромов и спастичности [16]. Его антиспастический эффект сопоставим с эф-

фектом баклофена и диазепамы, но тизанидин лучше переносится [17]. Интересным представляется гастропротективное действие препарата, обусловленное адренергической активностью [18, 19]. При использовании пироксикама, дифлунизала и диклофенака в комбинации с тизанидином (4 мг/сут), который назначали в течение 10–12 дней, отмечены значительное уменьшение боли и улучшение подвижности позвоночника в последней группе. Переносимость комбинации диклофенака и тизанидина была хорошей. Более выраженный терапевтический эффект наблюдается при одновременном назначении обезболивающих средств и миорелаксантов, что прежде всего уменьшает выраженность мышечно-тонических проявлений. Такая сочетанная терапия эффективна для купирования как компрессионных, так и рефлекторных синдромов, а также миофасциальной боли [20]. Применение миорелаксантов, в том числе тизанидина, при АС не имеет достаточной доказательной базы и основывается на мнении отдельных авторов. Следует отметить, что тизанидин в комбинированной терапии АС позволяет уменьшить дозу НПВП и снизить риск возможных нежелательных явлений, связанных с длительным использованием высоких доз НПВП. Длительность терапии тизанидином зависит от выраженности болевого синдрома, но, как правило, применение препарата не является постоянным [21, 22].

Таким образом, АС трудно диагностировать на ранних стадиях, это заболевание требует особой осторожности врачей. Терапия АС должна начинаться с момента установления диагноза, обязательно включать НПВП в непрерывном режиме и миорелаксанты при наличии мышечно-тонических синдромов и спастичности.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005;72.
2. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthr Rheum* 1998;41:778.
3. Saraux A., Guillemin F., Guggenbuhl P. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431–5.
4. Bakland G., Nossent H.C., Gran J.T. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in northern Norway. *Arthr Rheum* 2005;53:850–5.
5. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрлес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Науч-практ ревматол* 2008;4:4–13.
6. 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.
7. Dougados M., Dijrmans B., Khan M. et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 (Suppl III):40–50.
8. Boersma J.W. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazon. *Scand J Rheum* 1976;5:60–4.
9. Van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *EULAR* 2004, Abstr SP0077.
10. Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthr Rheum* 2005;52:1756–65.
11. 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.
12. Sturrock D.S., Dudley F. Double-blind crossover comparison of indomethacin, flurbiprofen, and placebo in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1974;33:129.
13. Khan M.A. A double blind comparison of diclofenac and indometacin in the treatment of ankylosing spondylitis. *J Rheum* 1987;14:118–23.
14. Насонова В.А. Боль в нижней части спины — большая медицинская и социальная проблема, методы лечения. *Cons Med* 2004;6(8):536–41.
15. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в спине. *Cons Med* 2002;4(2):96–102.
16. Coward D.M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology* 1994;44:11(Suppl 9):6–11.
17. Дамулин И.В. Синдром спастичности и основные направления его лечения. *Журн неврол и психиатр* 2003;12:4–9.
18. Emre M. The gastroprotective effects of Tizanidine: an overview. *Cur Ther Res* 1998;59(1):2–12.
19. WHO Department of noncommunicable disease management. Low back pain initiative. Geneva, 1999.
20. Камчатов П.П. Современные подходы к ведению больных с болью в спине. *Cons Med* 2004;6(8):557–61.
21. Шостак Н.А. Диагностика и лечение болей в нижней части спины. *Науч-практ ревматол* 2001;4:55–61.
22. Алексеев А.В., Арипина Е.Е., Арсеньев А.О. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М.: Комплект-Сервис, 2008; 70 с.