УДК 616.72-07-08
ББК 54.18
С38

Рецензенты:
Климовицкий В.Г., профессор
Кузьмина А.П., профессор
Станиславчук Н.А., профессор

Синяченко О.В.
С38 Диагностика и лечение болезней суставов. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю.; СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. — 560 с.
ISBN 978-617-632-003-6 (Издатель Заславский А.Ю.)
ISBN 978-5-93979-285-1 (ЭЛБИ-СПб)

В книге представлены малоизвестные врачам методы диагностики и лечения болезней суставов, приведены их диагностические алгоритмы и современные классификации. Читатель ознакомится с историей изучения болезней опорно-двигательного аппарата, строением суставов и методами их физического исследования (опрос больных, осмотр и пальпация суставов, оценка их подвижности и функции), с дополнительными методами исследования (гониометрия, артрореография, артротермография, артрорентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная артротомография, остеоартроденситометрия, радиоартрография, артросонография, исследование синовиальной жидкости, артроскопия, артробиопсия и др.), с аспектами патогенеза воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов, с ролью микроэлементоза, экологических факторов и профессий людей в развитии и течении болезни, с методами современного медикаментозного лечения больных (применение базисных препаратов, глюкокортикоидных гормонов, нестероидных противовоспалительных средств, полиферментных смесей, хондромодификаторов и др.), а также немедикаментозного (массаж, мануальная, дието-, психо-, кинезо-, рефлексо-, оксигенобаро-, сауно-, физио-, курортотерапия).

Книга предназначена терапевтам, семейным врачам общей практики, педиатрам, ревматологам, ортопедам, неврологам, физиотерапевтам, курортологам и врачам многих других специальностей, а также студентам высших медицинских учебных заведений. Представлено более 250 иллюстраций.

УДК 616.72-07-08
ББК 54.18

ISBN 978-617-632-003-6 (Издатель Заславский А.Ю.)
ISBN 978-5-93979-285-1 (ЭЛБИ-СПб)

© Синяченко О.В., 2012
© Издатель Заславский А.Ю., 2012
© ЭЛБИ-СПб, 2012

Содержание

Перечень условных сокращений 6
Введение 9

Глава 1. История изучения суставов 14

Глава 2. Строение и физическое исследование суставов 42
Строение суставов 42
Изучение жалоб больных 46
Изучение анамнеза 53
Осмотр больных 56
Пальпация суставов 61
Аускультация суставов 69
Последовательность физического исследования суставов 70
Исследование подвижности суставов 73
Исследование функции суставов 80

Глава 3. Дополнительные методы исследования суставов 89
Гониометрия 89
Артрореография 95
Артрополярография 99
Капиллярография 100
Другие методы исследования периартикулярных сосудов 101
Исследование периартикулярных мышц 102
Артротермография 109
Исследование синовиальной жидкости 112
Рентгенография суставов 131
Ангиоартрография 143
Компьютерная и магнитно-резонансная артротомография 144
Остеоартроденситометрия 151

Сцинтиартрография ... 156
Радиоартрография ... 159
Артросонография ... 162
Артроскопия ... 166
Артробиопсия ... 174
Морфологические исследования синовиальной оболочки ... 176

Глава 4. Патогенез болезней суставов ... 187
Патогенез артритов ... 187
Патогенез остеоартроза ... 223

Глава 5. Болезни суставов как микроэлементозы ... 242

Глава 6. Болезни суставов и экология ... 274

Глава 7. Заболевания суставов и профессия больных ... 287
Поражение периферических суставов при остеоартрозе у шахтеров ... 289
Спондилопатии у шахтеров с остеоартрозом ... 301
Особенности течения реактивного артрита у шахтеров и рабочих других профессий ... 307
Особенности метаболических нарушений у шахтеров и рабочих других профессий, страдающих подагрой ... 314

Глава 8. Критерии диагностики и классификации болезней суставов в таблицах и рисунках ... 319

Глава 9. Медикаментозное лечение болезней суставов ... 342
Базисная терапия ... 342
Глюкокортикоидные гормоны ... 358
Нестероидные противовоспалительные препараты ... 364
Аппликационная локальная терапия ... 376
Системная энзимотерапия ... 381
Хондромодификаторы ... 383
Лечение остеопороза при болезнях суставов ... 386
Эфферентные методы лечения болезней суставов ... 389
Лечение подагры ... 393
Лечение реактивных артритов ... 400
Лечение больных остеоартрозом и артритами с метаболическим синдромом ... 411

Другие методы лечения ... 418
Фито-витамино-микроэлементная терапия ... 423

Глава 10. Немедикаментозное лечение болезней суставов ... 433
Диетотерапия ... 433
Психотерапия ... 440
Кинезотерапия ... 448
Массаж ... 455
Мануальная терапия ... 463
Рефлексотерапия ... 468
Оксигенобаротерапия ... 475
Саунотерапия ... 478
Физиотерапия болезней суставов преформированными и естественными факторами ... 481
Курортотерапия ... 511

Использованная монографическая литература ... 553

Глава 5
Болезни суставов как микроэлементозы

В настоящее время обсуждается роль макро- и МЭ в развитии синовитов, повреждении суставного хряща и периартикулярных тканей. К тому же указывается на неблагоприятное воздействие в отношении ОА и артритов факторов внешней среды, в частности загрязнение воздуха, почвы и воды тяжелыми металлами. У больных с суставной патологией чаще всего в сыворотке крови и СЖ содержание Cs обратно коррелирует с активностью в них лактатдегидрогеназы, Cs, Rb, Sr — с концентрацией альбумина. Все изученные неорганические вещества не связаны с наличием у больных РА РФ в крови, с параметрами лейкоцитов и эритроцитов, глюкозы, МК, СРП и антистрептолизина-О. Такие МЭ, как Cu, Se, Zn и Au, у больных артритами играют роль кофакторов, участвующих в процессах артикулярного воспаления и функции иммунной системы, что позволяет путем введения в организм дополнительного количества этих МЭ управлять воспалительным процессом. Известна роль тяжелых металлов в развитии фиброзирующего альвеолита при РА.

Металлические суставные *протезы* у пациентов с воспалительно-дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата могут вызывать повышение концентраций в крови таких МЭ, как Co и Cr. При РА с протезами уровни Co, Cr и Mo в сыворотке крови не отличаются от таковых у неоперированных пациентов, но отмечается более высокое содержание Cr у больных женщин и Co у больных мужчин. Имплантанты суставов, содержащие Co, Cr и Mo, могут вызывать местный интраартикулярный усиленный синтез провоспалительного цитокина TNFα. У больных с протезом головки бедренной кости на 6-м месяце после операции возникает увеличение в сыворотке крови концентрации Co и на 9-м месяце — содержания Cr, показатели которых постепенно прихо-

дят к исходному уровню спустя примерно 15 месяцев от момента трансплантации. Необходимо отметить, что какой-либо корреляции с параметрами системы иммунитета (число субпопуляций Т-лимфоцитов, IL4, γ-интерферон) сдвигов в крови концентраций МЭ не отмечается.

Co и Ni относятся к контактным аллергенам, поэтому наиболее интенсивно изучается их возможная роль в суставном воспалении после артропластики с использованием этих МЭ. *In vitro* почти 30 % Т-клеток реагируют пролиферативным ответом на Co (но не на Ni), а такое действие нивелируется противофибробластными антителами. Суставные протезы, состоящие из Co и Ti, широко используются в ортопедической практике для лечения больных с патологией суставов. Титано-кобальтовые протезы коленных суставов способны активировать в СЖ кислую фосфатазу и стимулировать продукцию провоспалительного IL1β.

Изучена сравнительная токсичность As, Cd, Cr, Cu, Hg, Mn, Ni и других МЭ, доказана зависимость ее характера и степени выраженности от прочих эндогенных факторов. Увеличенное содержание в организме Hg влечет за собой изменения концентраций Cu, Fe, Mn и Zn. Кадмиевый гипермикроэлементоз зачастую сопровождается уменьшением содержания в организме эссенциальных Fe и Zn. Содержание МЭ в организме таких больных во многом обусловлено характером питания, который в зависимости от сезона изменяет в крови концентрации Cu и Fe, но не Zn. Диета с повышенным содержанием в пище Mn у пациентов, страдающих ОА и артритами, увеличивает содержание в организме Al, Co, Cr, Mo, V, Zn. Для заболеваний опорно-двигательного аппарата повышенный уровень в питьевой воде Co, Li, Mn и V считается положительным фактором, а Cd, Sb и Zn — потенциально вредным, причем Co и Zn могут быть присущи обе роли.

Al, Cu и Hg определяют вход Ca в клетку, а подобным действием обладает также экзогенно вводимое в организм Au, что продемонстрировано на здоровых волонтерах и больных РА. Al обладает прооксидантной активностью. Параметры Al и Cr в крови имеют прямые взаимоотношения с показателями ПОЛ, что может указывать на прорадикальный эффект данных МЭ.

Большая часть алюминиевых отложений содержится в костях, а следствием хронической интоксикации данным МЭ являются артриты, остеомаляция и остеодистрофия (рис. 5.1). Al, соединяясь с фосфатами, образует нерастворимые соли, препятствующие усвоению P в кишечнике, что в итоге вызывает ОП. Al обладает провоспалительным действием со стимуляцией лизосомных ферментов и угнетением фагоцитарной активности клеток. В эксперименте на животных показано, что Al, Cd и Hg (но не Cr) угнетают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов.

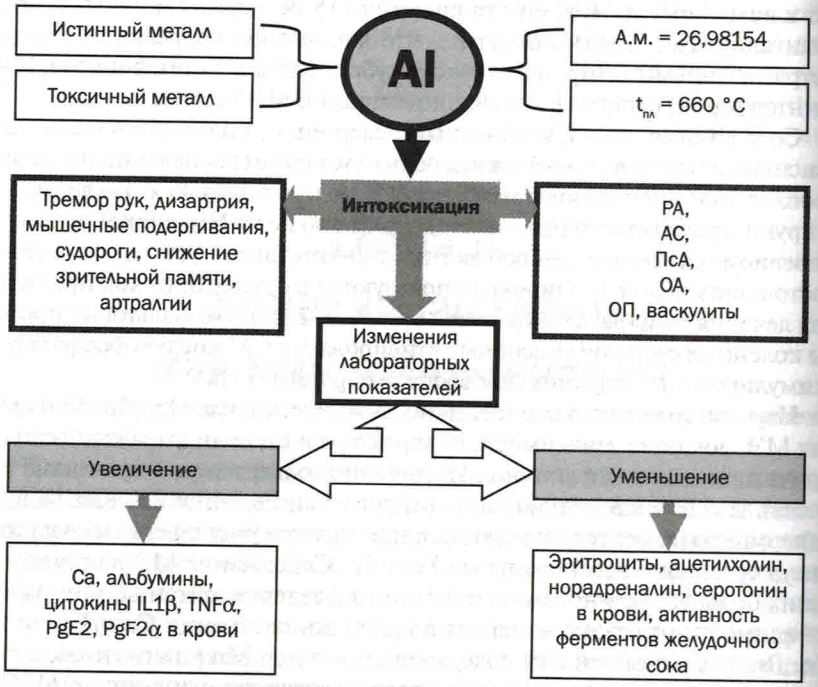

Рисунок 5.1. Роль Al при болезнях суставов

Сейчас широко обсуждается роль Al в патогенезе РА, в чем немаловажное значение придается связи этого МЭ с фактором роста фибробластов β. При РА, а также в эксперименте на животных с адъювантным артритом антагонистом Al может выступать галлий, обладающий противовоспалительным действием через угнетение IL1β. Уменьшение ионов Al в СЖ больных достигается комплексонным действием цитратов, тирозина и гистидина. Необходимо отметить, что гидроокись Al иногда может оказывать положительный клинический эффект при РА, корригируя функцию иммунной системы.

Содержание Al в крови обычно повышается параллельно с увеличением синтеза продуктов арахидоновой кислоты, восстанавливаясь при этом на фоне НПВП. Последние способны уменьшать высокое содержание Al в крови у больных артритами. Следует подчеркнуть, что в экспериментах *in vitro* с синовиоцитами больных РА было продемонстрировано, что соли Al не изменяют состояние циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, не вызывают стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов (IL1β, IL6), но подавляют

активность ЕКК. Al в организме включается в трансферрин, связывает Фер, занимает место Fe и нарушает его высвобождение, усугубляя окислительное повреждение суставных тканей. Уменьшение ионов Al в СЖ достигается комплексонным действием цитратов, и намного более слабым эффектом обладают тирозин и гистидин.

Уровень Ba в сыворотке крови и СЖ при воспалительно-дегенеративных болезнях суставов повышается. Известно участие этого щелочно-земельного металла в формировании противопротромбиновых антител у больных РА с антифосфолипидным синдромом.

Содержание Be также возрастает в организме больных РА, причем имеют место прямые корреляционные связи между концентрациями данного МЭ в сыворотке крови и СЖ. Be в тканях изменяет число клеток с рецепцией CD4 и CD28, активность γ-интерферона, обладает прооксидантными свойствами, а также системным иммуновоспалительным и аутоиммунным действием с формированием гиперчувствительности замедленного типа и повышенным синтезом цитокинов. Между концентрациями Be и TNFα в крови достоверных корреляций не существует.

У практически здоровых рабочих, связанных с ванадиевым производством, интоксикация V способна вызывать артралгии. Установлено, что V у животных с коллагениндуцированным артритом угнетает активность ММП (коллагеназы, стромелизина), сопровождаясь уменьшением морфологических признаков синовита и уровня в крови ILβ. Антагонистические свойства по отношению к V приписываются Se, синергизмом обладает Ti, а аскорбиновая кислота усиливает выведение избытка МЭ из организма. Известен провоспалительный эффект V за счет стимуляции синтеза некоторых цитокинов (IL1β, IL6, IL8, TNFα). V играет большую роль в регуляции внутриклеточной передачи сигналов и в углеводном обмене (уменьшает уровень гипергликемии). Показано, что при воспалительно-дегенеративных болезнях суставов на фоне СД и в случаях МС натриевая соль V вызывает гипогликемический эффект и угнетает инсулинорезистентность, что открывает хорошие перспективы для профилактики глюкокортикоидиндуцированного нарушения углеводного обмена при РА, АС и ПсА.

У больных РА выявляется высокое содержание Bi в крови и СЖ (рис. 5.2). Признаки висмутовой интоксикации напоминают таковые при действии Hg и Pb. Наиболее типично развитие ОП, энцефалопатии с преобладанием когнитивных и аффектных расстройств, судорожных подергиваний дистальных мышц рук.

Часть Fe, поступившая в клетки слизистой оболочки тонкой кишки, соединяется со специфическим белком трансферрином (гликопротеин, фракция γ-глобулинов), который участвует в транспорте Al, Co и Zn,

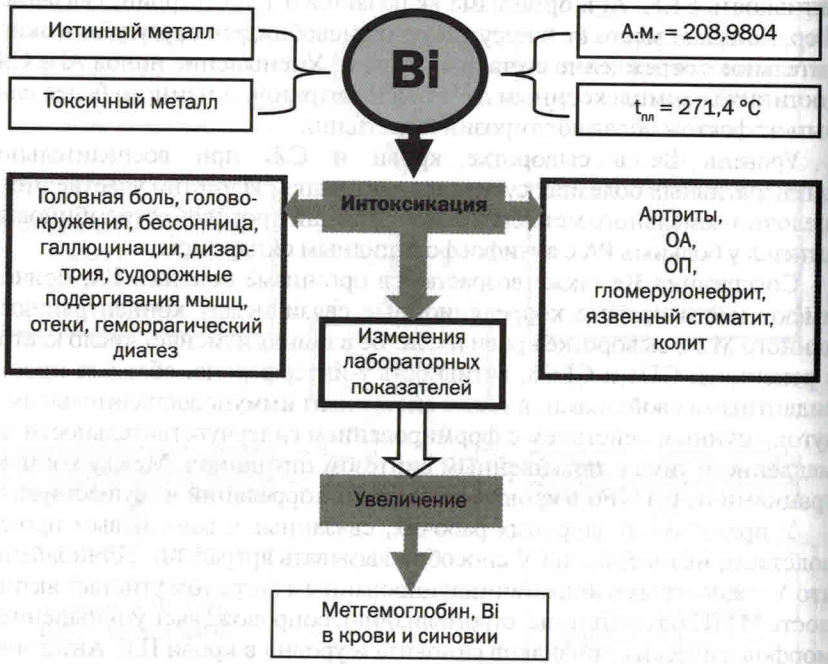

Рисунок 5.2. Роль Bi при болезнях суставов

обеспечивая перенос МЭ к клеткам-мишеням, связывается с рецепторами на их поверхности и подвергается эндоцитозу. Дефицит Fe вызывает уменьшение выведения Ca и P из организма, а также повышение активности ЩФ в крови. В результате истощения адаптационных механизмов недостаток Fe приводит к отрицательному балансу Ca и снижению его содержания в костях. Fe принимает активное участие в биохимических процессах, происходящих в регенерате кости, а сконцентрировано в мембранных окислительных ферментах (поэтому его локальные концентрации могут быть более высокими).

Иммуноцитокины обладают способностью глубоко перестраивать метаболизм Fe через регуляцию продукции трансферрина и Фер. IL2, повышая экспрессию рецепторов к трансферрину, ведет к перераспределению внутриклеточного пула Fe в ЕКК. Блокада рецепторов моноклональными антителами коррелирует со снижением их чувствительности к ЕКК-лизису. Экспрессия рецепторов к трансферрину на клетках-мишенях имеет отношение к чувствительности последних к действию ЕКК. Проявление цитотоксичности TNFα обеспечивается железосо-

держащими компонентами (ассоциированными и неассоциированными с трансферрином). Эти эффекты провоспалительного цитокина определяются его вмешательством во внутриклеточный метаболизм Fe (индукция синтеза Фер). Аккумулированное в ферритин Fe не потенцирует повреждающий эффект TNFα, поскольку в катализе токсичных свободных радикалов принимает участие лишь МЭ, поступивший в клетку и находящийся еще в состоянии перемещения между стабиль-

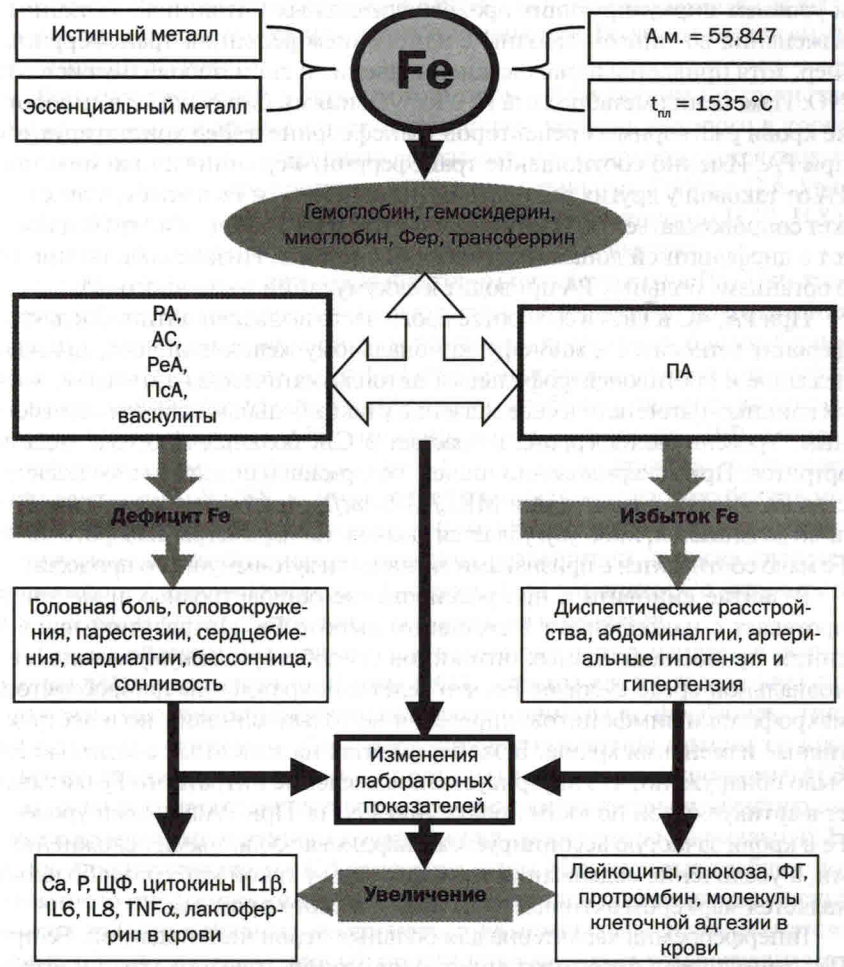

Рисунок 5.3. Роль Fe при болезнях суставов

ными компартментами в форме растворимого («хелированного») пула. Высвобождаемые при воспалении цитокины усиливают деградацию ЦИК трансферрин-антитрансферрин, определяя гипоферремию. При чрезмерном увеличении количества депонированного Fe Фер переходит в аморфный нерастворимый в воде гемосидерин.

Низкий уровень Fe в крови определяет развитие анемии у больных артритами, которая регистрируется у каждого второго обследованного с РА, а ее степень соотносится с активностью патологического процесса и уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. Указанные изменения во многом связаны с изменением рецепции трансферрина-Фер, хотя придается немаловажное значение и дисметаболизму системы NO. Изменения метаболизма Fe с нарушениями циркуляции в сыворотке крови растворимых рецепторов трансферрина и Фер констатируются при РА. Именно соотношение трансферрин/Фер отличает анемию при РА от таковой у других пациентов. Дисметаболизм Fe в этих случаях может сопровождаться болями в мышцах ног и их онемением, что связывают с дисфункцией допаминергической системы. Низкое содержание Fe в организме больных РА приводит к аккумуляции токсичного Cd.

При РА, АС и ПсА в сыворотке крови часто выявляют антитела к лактоферрину (относится к многофункциональному железопротеиду), принадлежащие к противонейтрофильным цитоплазматическим антителам, хотя их клинико-патогенетическое значение у таких больных остается неизвестным. Уровень лактоферрина возрастает в СЖ больных многими видами артритов. При вскармливании пищей, содержащей недостаточное количество Fe, мышей-самок линии MRL/MPJ-lpr/lpr (естественной модели РА) либо развивается, либо усугубляется анемия, но параметры сывороточного Fe мало соотносятся с признаками активности аутоиммунного процесса.

Развитие синовита и прогрессирование остеоартрозных изменений протекает с накоплением в суставном выпоте Fe. Интраартикулярный синтез провоспалительных цитокинов способствует аккумуляции в синовиальной среде суставов Fe, что ведет к повреждению фибробластов, макрофагов и лимфоцитов, определяя не только синовит, но и деструктивные изменения хряща. В экспериментах на животных с моделью РА было обнаружено, что внутрисуставное введение цитратного Fe вызывает в артикулярной полости продукцию TNFα. При РА высокий уровень Fe в крови зачастую ассоциируется с кардиоваскулярными осложнениями, а увеличение содержания трансферрина у такой категории больных является маркером активности патологического процесса.

Гиперферремия характерна для больных первичной подагрой. Fe при ПА стимулирует фагоцитоз кристаллов мононатриевого урата нейтрофилами синовиальной среды суставов. При этом удаление Fe с суставной

жидкостью сопровождается уменьшением проявлений кристаллиндуцированного воспаления. Артропатия вследствие накопления гемосидерина является одним из ведущих признаков гемохроматоза.

В популяции людей (почти 60 тыс. обследованных) влияние характера питания на риск развития РА установлено в 0,12 % наблюдений. Не обнаруживается зависимость распространенности заболевания от избыточного употребления с пищей Fe. Более того, такая диета обладает антиоксидантными свойствами, но все же требует дополнительного употребления полиненасыщенных жирных кислот. Использование в лечении антиоксиданта буцилламина в отношении Fe вызывает мощный хелаторный эффект.

Главным железорегуляторным гормоном, обладающим цитокинстимулирующим действием, является гепцидин, уровень которого в крови больных артритами значительно возрастает, что сопровождается параллельным повышением продукции провоспалительных TNFα и IL6. Уровень гемоглобина при РА прямо коррелирует с показателями IL1β, IL8 и СРП и обратно соотносится с содержанием эритропоэтина.

Cd (рис. 5.4) также считается фактором риска развития РА. При хронической интоксикации Cd наблюдаются судорожные подергивания мышц и декальцинация костей (лопаточные, бедренные, большеберцовые, тазовые). В обмене этого МЭ принимает участие металлотионеин, определяющий апоптоз клеток и процессы свободнорадикального окисления. Cd относится к МЭ, ингибирующим активность ЩФ и пирофосфатазы, стимулирующим синтез белка кальретикулума, связанного с аутоантигеном Ro/SS-A, индуцирует в клетках экспрессию белков металлотионеинов и иммунофиллинов (Hsp70), реализующих защиту лимфоцитов от разнообразных токсических воздействий, а также является сильнейшим иммуногеном для Т-клеток. Под влиянием Cd активность ЕКК сначала вдвое снижается, а затем так же возрастает.

Cd воздействует на гомеостаз Ca, вследствие чего развивается уменьшение МПК, усиливает процессы ПОЛ, апоптоз клеток и изменяет активность митогенактивированной протеинкиназы и фосфатазы типа 1 (в отличие, скажем, от Co и Mn), причем последняя зависит от продолжительности воздействия на организм высоких концентраций МЭ. Кадмиевый гипермикроэлементоз при патологии суставов зачастую сопровождается уменьшением содержания в организме эссенциальных Fe и Zn. Крайне токсичный Cd относится к тем МЭ, которые требуют постоянного биологического мониторинга. При вдыхании металлической пыли у рабочих кобальтового производства может развиваться ревматоидоподобный синдром, который проявляется артритом или артралгиями, миалгиями, лейкопенией и формированием противоядерных антител.

Глава 9
Медикаментозное лечение болезней суставов

Базисная терапия

Эффективная медикаментозная терапия заболеваний суставов — важнейшая проблема артрологии, поскольку применение современных антиревматических препаратов зачастую не дает положительных результатов и нередко приводит к многочисленным осложнениям. Фармакотерапия РА, АС, РеА, ПсА, ОА остается одной из самых сложных задач клинической медицины.

Прогресс в лечении РА, АС и ПсА связан с реализацией современных возможностей молекулярной биологии, иммуногистохимии, иммунофармакологии и с использованием результатов проведенных согласно принципам доказательной медицины многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности основных *базисных препаратов*. Современная стратегия базисной терапии таких больных предполагает реализацию следующих принципов: а) раннее, в течение первых трех месяцев, назначение болезньмодифицирующих антиревматических препаратов; б) продолжение лечения на протяжении всего заболевания; в) использование пилообразной схемы применения многих медикаментозных средств либо последовательно, либо в комбинации из-за развития вторичной резистентности. Реализация такой терапевтической парадигмы требует постоянного расширения спектра болезньмодифицирующих и болезньконтролирующих препаратов, уменьшения времени наступления клинического эффекта, увеличения периода их эффективности, снижения частоты и выраженности нежелательных проявлений, обеспечения надежного мониторинга относительно развития побочных эффектов.

Базисные лекарственные средства позволяют управлять течением РА, АС и ПсА, но не излечивают болезнь. По этой причине при достижении контроля над активностью заболевания прием препаратов должен продолжаться в поддерживающей дозе неопределенно длительное время. Прерывание базисной терапии может обусловить обострение артритов, а повторное назначение того же препарата, как правило, уже неэффективно. Принятое ранее понятие некой «достаточной дозы» и «дозы насыщения», после достижения которой препарат отменяли, утратило свое значение. Современные принципы лечения хронических артритов предполагают более раннее и более постоянное использование базисных препаратов, чем следовало из тактики «терапевтической пирамиды». Как только достигнутый положительный эффект снижается, базисный препарат заменяют или добавляют новое лекарственное средство. Только такая стратегия, которую по ее графическому изображению называют «зубьями пилы», способствует достижению улучшения результатов лечения. Необходимость пилообразной стратегии связана с проблемой развития вторичной рефрактерности к лекарственным средствам.

Эталоном базисной терапии РА, АС и ПсА является антагонист фолиевой кислоты *метотрексат*, блокирующий дигидрофолатредуктазу, которая участвует в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных), нарушает синтез ДНК на этапе метилирования уридина, вызывает обратимое конкурентное ингибирование тимидинсинтетазы. Препарат влияет на гуморальное и клеточное звенья иммунитета. В клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с синтезом биологически активных метаболитов, которые в отличие от самого метотрексата угнетают не только дегидрофолатредуктазу, но и так называемые дистальные фолатзависимые ферменты. Угнетением активности дегидрофолатредуктазы обусловлено антипролиферативное действие метотрексата, что наблюдается при назначении его в сверхвысоких дозах. Использование препарата в низких дозах, недостаточных для подавления активности этого фермента и не обладающих антипролиферативным эффектом, способствует воздействию полиглутаминированных производных. Противовоспалительный эффект метотрексата определяется внутриклеточным накоплением 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотида, образующегося в результате блокирования одним из полиглутаминированных производных метотрексата фермента трансамилазы, что приводит к высвобождению аденозина, который связывается со специфическими аденозиновыми рецепторами второго типа (А2). Аденозин подавляет агрегацию тромбоцитов, модулирует иммунные и воспалительные реакции.

Каждый второй больной принимает препарат в *среднетерапевтических дозах* (7,5–10 мг/нед) более 3 лет, что существенно больше, чем время эффективного воздействия других базисных средств. Прекращение лечения метотрексатом чаще связано с развитием побочных эффектов, чем с неэффективностью лечения. Больным, которым противопоказано лечение метотрексатом, не ответившим на агрессивное лечение одним или более болезньмодифицирующим препаратом, тем, у которых на фоне приема метотрексата до 25–30 мг/нед не наступила ремиссия или развились побочные эффекты, препаратами резерва могут быть биологические агенты. Метотрексат выпускают в виде таблеток, концентрата и лиофилизата для приготовления инъекционного раствора.

Метотрексат усиливает активность антикоагулянтов, что повышает риск кровотечений за счет снижения синтеза в печени прокоагулянтного фактора и нарушения образования тромбоцитов. На фоне метотрексат-терапии у больных РА, АС и ПсА возрастает в крови концентрация МК, что иногда требует дополнительного назначения урикодепрессантов (например, аллопуринола), но не урикозурических лекарственных средств (пробенецид, бензбромарон, бензйодарон и др.), которые способны увеличивать риск развития нефропатии (интерстициального нефрита, мезангиопролиферативного гломерулонефрита, мочекаменной болезни). Одновременный прием препарата с НПВП и сульфасалазином может усиливать токсичность метотрексата за счет его вытеснения из связи с альбуминами и/или снижения почечной канальцевой секреции.

К базисным средствам лечения РА, АС, ПсА и РеА относится *сульфасалазин* — конъюгат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, обладающих противовоспалительной и антимикробной активностью. Препарат нерастворим в воде и поэтому практически не всасывается в желудке и тонкой кишке. Большая его часть (90 %) поступает в толстую кишку, где под влиянием кишечных ферментов (азоредуктаз) происходит расщепление на исходные составляющие: *5-аминосалициловую кислоту и сульфапиридин*. Сульфасалазин обладает высокой способностью связываться с белками, экскретируется с мочой и желчью, подвергается печеночной рециркуляции. Пик концентрации препарата в плазме крови достигается через 3–5 часов, период полувыведения составляет 6–17 часов, 30 % высвобожденной из сульфасалазина 5-аминосалициловой кислоты экскретируется с мочой в виде N-ацетилированного продукта, 50 % — с каловыми массами. Сульфапиридин определяется в плазме крови через 4–6 часов, интенсивно метаболизируется в печени и экскретируется с мочой. Сульфасалазин практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами. Обсуждается вопрос о том, какой из компонентов сульфасалазина или только цельная молекула определяет эффективность препарата при артритах. В отличие от заболеваний кишечника, при которых противовоспалительную активность в первую очередь проявляет 5-аминосалициловая кислота, у больных РА, АС, ПсА и РеА более важное значение имеет сульфапиридин.

Сульфасалазин оказывает многочисленные системные и локальные (суставные) противовоспалительные и иммунные эффекты. Наиболее важным молекулярным механизмом действия сульфасалазина является ингибиция *ядерного фактора* κB, который играет существенную роль в регуляции синтеза многих *цитокинов*, принимающих участие в развитии иммунного ответа и воспаления. Эффективные противоревматические препараты (ГГК, метотрексат, лефлуномид) проявляют противовоспалительную активность, в определенной степени за счет ингибиции именно ядерного фактора κB. Такое действие оказывает только интактная молекула сульфасалазина, но не его составляющие (5-аминосалициловая кислота и сульфапиридин). Не менее важный механизм действия сульфасалазина обусловлен ингибицией синтеза основного медиатора воспаления при артритах — TNFα посредством индукции апоптоза макрофагов. Сульфасалазин воздействует на процессы апоптоза за счет каспаза-3- и капсаза-8-зависимого расщепления U1-70K белка, что вызывает угнетение активации ядерного фактора κB, регулирующего синтез TNFα и ряда антиапоптозных белков. Препарат в терапевтических концентрациях подавляет хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызывает экспрессию молекулы клеточной адгезии pICAM-1, IL8 и моноцитарного хемотаксического фактора.

У больных РА по клинической эффективности сульфасалазин превосходит плацебо и не уступает препаратам золота, D-пеницилламину, лефлуномиду и метотрексату. Он также превосходит аминохинолиновые производные и азатиоприн. Действие сульфасалазина по сравнению с другими базисными противоревматическими препаратами проявляется значительно быстрее. На фоне лечения сульфасалазином отмечается положительная динамика параметров, отражающих качество жизни пациентов, и регрессия ревматоидных узелков. Препарат способен замедлять образование новых эрозий в суставах на протяжении трех лет наблюдения. Комбинированное лечение больных РА сульфасалазином (500 мг 2 раза в сутки), метотрексатом (7,5–17,5 мг в неделю) и гидроксихлорохином (200 мг 2 раза в сутки) более эффективно, чем терапия только метотрексатом или сульфасалазином в комбинации с гидроксихлорохином. У больных сравниваемых групп ремиссия патологического процесса достигается соответственно в 80, 40 и 30 % случаев.

На фоне лечения сульфасалазином больных АС констатируется достоверное снижение концентрации СРП и IgA в крови, что свидетельствует

о способности препарата подавлять активность воспалительного процесса. Сульфасалазин уменьшает продолжительность и выраженность утренней скованности и интенсивность болевого синдрома. Наиболее очевиден клинический эффект сульфасалазина при периферическом артрите у больных АС. Применение препарата показано всем пациентам с недавно развившимся заболеванием, а также лицам с высокой активностью патологического процесса. При поражении преимущественно позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений без лабораторных признаков активности АС лечение сульфасалазином нецелесообразно. Средством выбора сульфасалазин является у больных РеА и ЮРА, главным образом при олигоартикулярной (HLA-B27-позитивной) и полиартикулярной его формах. На фоне лечения сульфасалазином наблюдается уменьшение числа отечных суставов, а также снижение общей активности заболевания.

В процессе терапии больных артритами сульфасалазином относительно редко развиваются реакции гиперчувствительности, которые могут проявляться поражением кожи, печени и легких, агранулоцитозом и апластической анемией. К дозозависимым побочным эффектам относятся изменения со стороны пищеварительного тракта (анорексия, абдоминалгии, тошнота, рвота, диарея), центральной нервной системы (головная боль), крови (лейкопения, гемолитическая и мегалобластная анемия). У 2/3 больных отмена препарата обусловлена поражением пищеварительного тракта и центральной нервной системы, у 5 % — вследствие поражения кожи (зуд, крапивница, макулопапулезная и генерализованная сыпь). Чаще всего побочные реакции развиваются в первые 2–3 месяца от начала лечения больных артритами сульфасалазином, но нередко они исчезают при снижении дозы препарата. Большинство пациентов лечение сульфасалазином переносят хорошо. Комбинированная терапия сульфасалазином с метотрексатом и гидроксихлорохином не сопровождается повышением частоты токсических реакций.

Переносимость сульфасалазина у больных РА, АС, ПсА и РеА улучшается, если тщательно выполнять рекомендации, касающиеся тактики применения препарата: доза сульфасалазина у взрослых составляет по 1000 мг 2 раза в день во время еды (у детей — 50 мг/кг/сут); в течение 1-й недели необходимо использовать 500 мг/сут, 2-й — 1000 мг/сут, 3-й — 1500 мг/сут, а с 4-й — уже 2000 мг/сут. При появлении боли в горле, язв в полости рта, лихорадки и выраженной слабости препарат нужно немедленно отменить.

В качестве средств, направленных на раннее селективное подавление активации Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток и снижение синтеза или инактивацию провоспалительных цитокинов, при РА

используют *антималярийные препараты*, главным образом два синтетических *4-аминохинолиновых производных — хлорохин дифосфат* (делагил) и *гидроксихлорохин сульфат* (плаквенил). Эти вещества имеют сходную структуру и различаются тем, что в боковой цепи молекулы хлорохина имеется этиловая группа, а в молекуле гидроксихлорохина — гидроксиэтиловая. Механизм действия аминохинолиновых препаратов при хронических артритах в значительной мере обусловлен их иммунными эффектами:

— подавлением процессинга антигенов и аутоантигенов с представлением антигенных пептидов макрофагам $CD4^+$-Т-лимфоцитами;

— ингибицией пролиферативного ответа лимфоцитов при стимуляции митогенами, активности естественных киллерных клеток;

— угнетением синтеза IL1β, TNFα макрофагами и синтеза PgE2;

— нарушением экспрессии рецепторов IL2;

— блокадой синтеза ILα моноцитами и IL6 моноцитами и Т-клетками;

— подавлением выработки γ-интерферона Т-лимфоцитами;

— снижением продукции IL6.

Кроме того, аминохинолины обладают способностью стабилизировать мембраны лизосом и тем самым ингибировать высвобождение ферментов, угнетать хемотаксис лейкоцитов, образование супероксидных радикалов, уменьшать синтез ФГ и ФН. *Гидроксихлорохин* (плаквенил) оказывает умеренное иммуносупрессивное, специфическое и неспецифическое противовоспалительное действие при хронических воспалительных заболеваниях суставов. Эффективность гидроксихлорохина связана с его способностью изменять активность ряда ферментов (фосфолипаза, НАДФ-цитохром С-редуктаза, холинэстераза, протеаза, гидролаза), стабилизировать мембраны лизосом, угнетать образование Pg, тормозить хемотаксис и фагоцитоз, оказывать влияние на продукцию IL1β. Препарат накапливается в высоких концентрациях в почках, печени, легких, селезенке, а также в меланинсодержащих клетках глаз и кожи, метаболизируется в печени с образованием активных и неактивных соединений, очень медленно выводится с мочой из организма. При РА и АС гидроксихлорохин назначают по 200–400 мг 2 раза в сутки. Необходимо отметить, что аминохинолины у больных РА и АС могут вызывать тяжелые миопатии и офтальмопатии, что на практике ограничивает их применение.

В лечении РА и АС используют *препараты золота*. *Хризотерапию* (терапию солями золота) проводят в случаях неэффективности или непереносимости метотрексата, хотя иногда лечение начинают с препаратов золота. Au — химический элемент с уникальной стабильностью,

не подвергается окислению при любой температуре. Существующие в настоящее время препараты Au содержат моновалентное Au, стабилизированное лигандами, содержащими S или P. Используются обычно в инъекциях натрия ауротиомалат и ауранофин для перорального применения. Препараты Au (ауранофин, кризанол, ридаура, тауредон) раньше широко назначались при РА и АС (но не у больных ПсА) в качестве базисных средств. Они при парентеральном введении ослабляют артралгии и замедляют течение патологического процесса в суставах, в частности костно-хрящевую деструкцию. Росту популярности солей Au способствовала возможность их применения в течение длительного времени. Ауранофин дает незначительный эффект, и действие при РА не отличается принципиально от эффектов НПВП, хотя токсичность значительно выше. Ауротиомалат и ауротиоглюкозу вводят внутримышечно в виде водорастворимых солей, содержащих 50 % элементарного Au. Пероральный препарат ауранофин представляет собой производное тиоглюкозы с замещением молекулами Au (29 % Au).

Соли Au связываются с транспортными белками плазмы на 95 %, концентрируются главным образом в синовиальных мембранах, но попадают в печень, почки, селезенку, надпочечники, лимфатические узлы и костный мозг. После внутримышечного введения пиковая концентрация достигается спустя 2–6 часов. В течение недели выводится 40 % лекарства (две трети с мочой и одна треть с калом). Через месяц после внутримышечного введения 50 мг препарата он на 80 % выводится из организма. После перорального приема ауранофина всасывается только 25 % дозы. Эпителий почечных канальцев имеет особое сродство к Au и хранит его частицы в течение многих лет после окончания лечения. При РА и АС Au изменяет морфологию и функции макрофагов, ингибирует активности лизосомных ферментов и высвобождение гистамина из тучных клеток, инактивирует С-компонент комплемента, подавляет фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов, снижает количество циркулирующих лимфоцитов, угнетает высвобождение PgE2 из синовиоцитов, а лейкотриенов В4 и С из суставных нейтрофилов.

Базисный препарат для лечения болезней суставов *D-пеницилламин* (*купренил*) является комплексообразующим соединением, обладающим противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью, создает хелатные комплексы с ионами As, Au, Ca, Co, Cu, Fe, Hg, Pb, Zn, при взаимодействии с аминокислотой цистеином образует дисульфид, обладающий значительно большей растворимостью, чем цистеин. D-пеницилламин подавляет Т-хелперную функцию лимфоцитов, тормозит хемотаксис нейтрофилов и выделение ферментов из лизосом этих клеток, усиливает функции макрофагов, но обладает способностью нарушать синтез коллагена, расщепляя перекрестные связи между вновь синтезирующимися молекулами тропоколлагена. D-пеницилламин является антагонистом пиридоксина (витамина B_6). После приема препарата внутрь абсорбция из желудочно-кишечного тракта составляет около 50 %, а максимальная абсорбция наблюдается через 1,5 часа после еды. В течение суток выводится около 60 % D-пеницилламина. При РА и АС начальная доза препарата составляет 125–250 мг/сут, а затем (в случае хорошей переносимости) ее повышают на 125 мг каждые 1–2 месяца. Первые признаки лечебного эффекта отмечаются не ранее третьего месяца постоянного лечения.

Среди иммунодепрессивных базисных препаратов цитотоксического действия (*цитостатиков*) для лечения РА, АС и ПсА иногда (но все реже) используют азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил и циклоспорин. *Азатиоприн* (*имуран*) является имидазольным производным 6-меркаптопурина, по химическому строению близок к пуриновым основаниям. Оказывает иммунодепрессивное и цитостатическое действие, нарушает синтез нуклеиновых кислот, конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу, при участии которой происходит образование меркаптопурина и тиоинозиновой кислоты. Последняя ингибирует ряд реакций с участием инозиновой кислоты, включая ее превращение в ксантиновую и адениловую кислоты. В ходе метилирования образуется вещество, блокирующее глютамин-5-фосфорибозилпирофосфатаминотрансферазу, — фермент, инициирующий путь пуринового синтеза рибонуклеотидов. После приема внутрь азатиоприн хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, а максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа. В организме азатиоприн расщепляется с образованием 6-меркаптопурина и метилнитроимидазола, метаболизируется в эритроцитах и печени с образованием фармакологически неактивной 6-тиомочевой кислоты под влиянием КО. Суточная доза препарата при РА, АС и ПсА составляет 50–150 мг.

Циклофосфамид (*циклофосфан, эндоксан*) является препаратом алкилирующего типа, производным бис-β-хлорэтиламина, обладает иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-, а не Т-субпопуляций лимфоцитов (в отличие от метотрексата и азатиоприна). Активные метаболиты циклофосфамида алкилируют ДНК и белки в клетках, при этом алкильные сшивки ДНК располагаются в местах, труднодоступных для воздействия репаративных механизмов клеток, что приводит к их апоптозу. После однократного внутривенного введения циклофосфамида концентрация его метаболитов в плазме быстро уменьшается в первые сутки, но может быть определена в течение 72 часов. При приеме препарата внутрь содержание метаболи-