

## ОСТРЫЕ АРТРОПАТИИ: ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Е. А. Сузук, И. Ю. Колесникова, А. В. Запороженко,  
А. Н. Атанесова, Е. П. Чернышев

Кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи ВолгГМУ

Ключевым симптомом острых артропатий является боль в суставе. Первым шагом в оценке пациента с болью в области сустава является подтверждение факта локализации процесса внутри сустава, а не в окружающих мягких тканях. Артропатия наиболее вероятна в тех случаях, когда боль усиливается при движениях, сопровождается ограничением объема движений и проявляется скоплением синовиальной жидкости в полости сустава. В целях дифференциальной диагностики наиболее рационально выделение острой моно- или полиартропатии [23, 26].

**Полиартикулярный** болевой синдром наблюдается в амбулаторной практике достаточно часто. Причины его многообразны и включают ряд воспалительных артропатий, вирусные артриты, постинфекционные и реактивные артриты, фибромиалгию, патологию мягких тканей, гипотирозидизм, нейропатические болевые синдромы, метаболические болезни, депрессию [23]. Наиболее частыми причинами острого **моноартикулярного** поражения являются травмы, инфекция, микрокристаллические артриты, остеоартрит (ОА), системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) [26, 36]. На острый подагрический артрит (ОПА) приходится 15–27 % случаев, доля септического артрита – 8–27 % [1, 24, 36]. Следует отметить, что практически любое заболевание с доминирующей картиной полиартрита может дебютировать с поражения единственного сустава. Травматическое воздействие, способное вызвать повреждение суставных структур, обычно достаточно очевидно. Однако в случаях, сопровождающихся потерей сознания (в том числе при употреблении алкоголя или наркотических средств, во время дорожно-транспортных происшествий или при черепно-мозговых травмах), пациент может не помнить о повреждении сустава. Поэтому при наличии анамнеза травмы сустава или потери сознания следует выполнить неотложную визуализацию суставных

структур, чтобы исключить перелом или вывих. Внутрисуставные переломы, вывихи, разрывы и надрывы связок, повреждение менисков часто сопровождаются гемартрозом. Внутрисуставные кровотечения также могут быть связаны с коагулопатиями, антикоагулянтной терапией, внутрисуставными опухолями [23, 26]. Врачам скорой помощи следует помнить, что гемартроз, хотя и в редких случаях, может возникать вследствие фибринолитической терапии острого инфаркта миокарда [7, 32], вероятность данного осложнения не изменяет в целом позитивную оценку эффективности и безопасности догоспитального тромболитика [7].

Негонококковый бактериальный артрит является наиболее опасной формой острого моноартрита [24, 41]. Инфекция обычно поражает крупные суставы, такие как коленные и тазобедренные, однако нередко отмечается вовлечение голеностопных суставов и суставов кистей. Наиболее частый инфекционный агент у взрослых пациентов – *Staphylococcus aureus*, несколько реже выделяется *Streptococcus pneumoniae* и менее часто – грамотрицательные микроорганизмы [36, 41]. Наибольший риск септического артрита имеют пациенты с иммуносупрессией, внутривенные наркоманы, лица с эндопротезами суставов, а также при наличии хронической патологии, такой как неопластические процессы, хроническая болезнь почек и ревматоидный артрит (РА) [24, 41]. Пациенты с диссеминированной гонококковой инфекцией обычно имеют один из двух синдромов – триаду теносиновита, везикулопустулезных кожных элементов и полиартралгий без признаков гнойного артрита, либо картину гнойного артрита без сопутствующих проявлений со стороны кожных покровов. При гистоплазмозе или кокцидиоидомикозе может иметь место как инфекция внутри сустава, так и стерильный артрит, являющийся внелегочным проявлением этих грибковых инфекций легких [41].

Полиартралгия может сопровождать панникулит в форме узловой эритемы при данных инфекциях. Лайм-боррелиоз может проявляться в виде моноартикулярного синовита примерно в 10 % случаев, наиболее часто вовлекается коленный сустав. Диагностические трудности могут возникать при отсутствии анамнеза укуса клеща и типичных кожных проявлений мигрирующей эритемы. Культуральное исследование синовиальной жидкости обычно не выявляет боррелий, для подтверждения диагноза требуется проведение серологических проб.

Начальные проявления подагры в 80 % случаев вовлекают один сустав, обычно на нижних конечностях, наиболее часто – первый плюснефаланговый сустав, а также суставы стопы, голеностопный или коленный сустав [2]. Однако в ряде случаев воспаляются могут пальцы кистей, локти, суставы запястья, что может создавать определенные диагностические затруднения. Типичная атака характеризуется выраженной воспалительной реакцией и проявляется интенсивным болевым синдромом, покраснением, отеком и невозможностью совершать движения в пораженном суставе [1, 2, 19]. Наибольшая интенсивность приступа обычно достигается в течение нескольких часов. Воспалительные проявления при ОПА часто распространяются за пределы вовлеченного сустава и особенно на стопах, могут создавать впечатление полиартрита, теносиновита или воспаления подкожной клетчатки. Поражение голеностопных суставов, пальцев рук, суставов запястья и локтей чаще встречается при повторных эпизодах подагры. У пациентов с псевдоподагрой (хондрокальциноз, болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция) наиболее часто поражается коленный сустав [2]. Может иметь место вовлечение плечевых, голеностопных и лучезапястных суставов, реже – мелких суставов кистей, в том числе и двухстороннее. ОА обычно не сопровождается выраженными воспалительными симптомами, но при наличии выраженного болевого синдрома с синовитом может вызывать определенные трудности в дифференциальной диагностике и заставить подозревать инфекционный процесс [31].

Серонегативные спондилоартриты (СА) могут дебютировать с моноартрита, обычно суставов нижних конечностей. Зачастую наблюдается выраженное скопление синовиальной жидкости в пораженных суставах, при вовлечении пальцев ног они приобретают вид «сосисок» за счет периостальной реакции,

что отличает эти проявления от РА [35]. При саркоидозе типичен периартрит с болевым синдромом и отеком вокруг голеностопных суставов. Часто при саркоидозе имеет место узловая эритема над дистальными участками большеберцовой кости, что может служить диагностическим маркером [37].

Миелодиспластические реакции и лейкозы могут проявляться как артралгиями, так и острыми артритами. Так, в исследовании у детей с острым лимфолейкозом в 18,5 % случаев имела место боль в суставах, половина из них имели признаки острого артрита. Наиболее часто имел место ассиметричный олигоартрит [15]. Причинами болей в суставе могут быть околосуставные доброкачественные и злокачественные опухоли, а также опухоли синовиальной оболочки и других внутрисуставных структур [37].

Несмотря на то, что перечень заболеваний, проявляющихся полиартритом, весьма обширен, у большинства пациентов диагностируется ограниченное число заболеваний. Так, по данным клиник ранних артритов, около 60 % пациентов в течение первого года наблюдения получают диагноз либо РА, либо СА. Для тех пациентов, которые остаются без определенного диагноза, прогноз относительно благоприятный, около половины в течение первого года достигают стойкой ремиссии и не нуждаются в лечении. СЗСТ могут дебютировать с острой артропатии, причем в различных клинических вариантах, от артралгии до острого артрита. Вовлечение суставов в клиническую картину СЗСТ приводит к выраженному снижению качества жизни пациентов [8].

Данные анамнеза и физикального обследования обычно дают достаточную информацию для проведения дифференциального диагноза. Чаще всего к неотложным состояниям относятся процессы, проявляющиеся моно- или олигоартикулярным поражением. Важными факторами, указывающими на возможную неотложную ситуацию, являются:

- горячие и припухшие суставы – заставляют подозревать инфекционный процесс;
- конституциональные симптомы – лихорадка, потеря массы тела, общая слабость – также заставляют заподозрить инфекцию или сепсис;
- слабость мышц может быть проявлением компартмент-синдрома или острой миелопатии, но также может возникать по причине острой боли в суставе или околосуставных тканях, либо вследствие миопатии;

– жгучие боли, онемение и парестезии могут указывать на острую миелопатию, радикулопатию или нейропатию. Нейропатические боли обычно имеют постоянный характер, усиливаются в ночное время и не связаны с движениями. Следует помнить о том, что у пациента может иметь место несколько типов болевого синдрома. Например, пациенты с РА часто демонстрируют нейропатическую боль вследствие туннельного синдрома запястного канала.

В большинстве случаев системных воспалительных артритов симптомы усиливаются при неподвижности, характерно явление «утренней скованности». Продолжительность утренней скованности свыше 60 мин указывает на выраженный воспалительный процесс в суставе, обычно наблюдается при РА или ревматической полимиалгии. Напротив, болевой синдром при ОА, как правило, усиливается в результате движений или нагрузок на сустав и уменьшается в покое [31]. Суставной синдром при РА обычно симметричный, в то время как при ОА часто имеет место асимметрия, особенно для крупных суставов. Наличие внесуставных проявлений сужает дифференциальный диагноз. Признаки мультисистемного вовлечения (слабость, кожные проявления, лимфаденопатия, алопеция, изъязвления слизистых, плевральная боль, синдром Рейно, сухость глаз или рта) обычно наблюдаются при СЗСТ [8]. Лихорадка обычно указывает на инфекционный процесс, однако субфебрильная температура часто имеет место при микрокристаллических артритах и при многих СЗСТ. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы и анамнез половых контактов могут указывать на потенциальные входные ворота инфекционных агентов или могут быть ассоциированы с СА (реактивный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника).

При проведении физикального обследования следует особое внимание уделить наличию или отсутствию синовита или выпота в полость сустава. Обнаружение синовита или выпота в сустав обычно указывает на воспалительную артропатию (включая септический артрит) или СЗСТ. Снижение объема активных движений при сохранении полного объема пассивных движений говорит в пользу периартикулярного процесса, такого как бурсит, тендинит или повреждение мышц.

Напротив, при одинаковом ограничении как активных, так и пассивных движений следует заподозрить синовит, структурную патологию сустава или контрактуру. Наличие костных пролифераций и крепитации характерно для ОА. Внесуставные проявления, обнаруживаемые при физикальном обследовании, могут дать ключевую информацию для дифференциального диагноза. Наличие подкожных образований может быть связано с ревматоидными узелками, характерными для РА, либо с тофусами, характерными для подагры. Узловатая эритема, особенно на голених, может наблюдаться при саркоидозе.

Особое внимание следует уделить кожным покровам, так как при ряде заболеваний имеются типичные проявления, например, при системной красной волчанке (СКВ), псориазе, вирусных экзантемах, болезни Стилла. Поражение глаз может быть характерным признаком некоторых ревматических заболеваний. Наличие шумов в сердце, хрипов или шума трения плевры в легких может указывать на системную патологию с вовлечением сердца и легких.

Дальнейшее обследование должно зависеть от первоначальной диагностической гипотезы, сформулированной на основании жалоб, анамнеза и физикального обследования. Пациенты с анамнезом травмы или локализованной болью в кости должны пройти рентгенографию для исключения переломов, опухолей или остеонекроза. Визуализация всех пораженных суставов при полиартикулярном поражении обычно не требуется.

При подозрении на РА целесообразно выполнение рентгенографии кистей и стоп. УЗИ опорно-двигательного аппарата является достаточно простым, но надежным способом определения выпота в полость сустава и по чувствительности превосходит физикальное обследование [36, 37].

Под контролем УЗИ возможно выполнение артроцентеза и введения лекарственных средств в сустав. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ) имеют ограниченное применение при острых артропатиях и, в основном, используются при затруднениях в дифференциальном диагнозе. МРТ более чувствительна к выявлению эрозий в илеосакральных сочленениях и мелких суставах кистей и стоп и может быть использована при подозрении на РА и СА.

Артроцентез и анализ синовиальной жидкости является наиболее ценным диагностическим исследованием у пациентов с моноартритом неясной этиологии при наличии выпота в сустав [24, 26, 37]. У пациентов с известными хроническими артритами выполнение артроцентеза показано при признаках острого моноартрита, сопровождающемся лихорадкой, а также в тех случаях, когда

рутинное физикальное и лабораторное обследование не позволяет установить причину острого выпота в сустав. Основной целью анализа синовиальной жидкости является сужение дифференциально-диагностического поиска за счет отнесения процесса к одной из 4 категорий: невоспалительной, воспалительной, геморрагической или септической (табл. 1).

Таблица 1

**Классификация изменений синовиальной жидкости по результатам лабораторных исследований**

Параметр	Класс синовиальной жидкости			
	Невоспалительная	Воспалительная	Септическая	Геморрагическая
Прозрачность	Прозрачная	От прозрачной до мутной	Мутная	Кровавая
Цвет	Желтоватый	От желтой до опалесцирующей	От желтой до зеленой	Красный
Вязкость	Высокая	Низкая	Вариабельная	Вариабельная
Лейкоциты, кл в мм <sup>3</sup>	0–2 000	2 000–100 000	15 000 до > 100 000	200–2 000
Полиморфноядерные лейкоциты, %	< 25	≥ 50	≥ 75	50–75
Окраска по Граму	Нет бактерий	Нет бактерий	Бактерии в 60–80 %	Нет бактерий
Посев на стерильность	Стерильная	Стерильная	Часто выделяется микроб*	Стерильная

Примечание. \*Частота выделения зависит от микроорганизма, гонококки обнаруживаются с частотой 25–75 %, другая бактериальная флора с частотой до 90 %.

При наличии клинического подозрения на инфекционный процесс в суставе следует выполнить окрашивание синовиальной жидкости по Граму и посев на стерильность [24, 41]. Если подозревается гонококковый артрит, следует выполнить посев на соответствующие среды, в остальных случаях достаточно рутинного анализа на аэробную и анаэробную микрофлору. Химические анализы синовиальной жидкости для определения концентрации глюкозы, лактат-дегидрогеназы, белка имеют очень ограниченное значение и не рекомендуются, также не целесообразно проводить исследование иммунных комплексов и содержания комплемента. Если синовиальная жидкость относится к воспалительной категории, следует в обязательном порядке изучить ее на наличие кристаллов в поляризационном микроскопе. При клиническом подозрении на септический артрит, обнаружение кристаллов не исключает инфекцию, синовиальная жидкость должна быть окрашена по Граму и осуществлен посев ее на стерильность. Рекомендуется считать воспалительный характер синовиальной жидкости, не имеющий

рационального объяснения, особенно у лихорадящего больного, признаком инфекции, пока не будет доказано обратное. При клиническом подозрении на септический артрит обязательным является выполнение посевов крови на стерильность. Так, в одном из исследований микробы были идентифицированы одновременно как в синовиальной жидкости, так и в крови в 24 % случаев, но в 9 % случаев инфекционные агенты были выделены только из крови, но не из синовиальной жидкости [24].

Лабораторные анализы могут помочь в дифференциальной диагностике только в отдельных клинических ситуациях. Например, у пациента с геморрагической синовиальной жидкостью и при отсутствии анамнеза травмы, следует определить протромбин, частичное тромбопластиновое время, число тромбоцитов и время кровотечения. У пациента с подозрением на инфекционный артрит могут быть исследованы на стерильность пустулезные элементы кожи, мазки из зева, цервикального канала или прямой кишки. В то же время необоснованное назначение

лабораторных исследований может даже мешать правильной диагностике. К примеру, у многих пациентов с ОА существует большая вероятность обнаружить отклонения в лабораторных анализах, не связанные с суставной патологией.

У пациентов со стерильной воспалительной синовиальной жидкостью следует рассмотреть выполнение следующих лабораторных исследований:

1. СОЭ и С-реактивный белок являются неспецифическими маркерами воспаления, отмечается их повышение при инфекциях, воспалительных процессах и злокачественных новообразованиях. Наиболее полезно их исследование при сомнительной физикальной картине – повышение СОЭ и СРБ делает воспалительный характер артрита более вероятным, однако этот признак весьма ненадежен. Так, до 70 % пациентов с установленным диагнозом РА могут иметь нормальную СОЭ, в то же время при ОА может иметь место повышение СОЭ вследствие различных инфекционных, неопластических и иных сопутствующих заболеваний.

2. Прокальцитонин сыворотки может быть повышен в случаях септического артрита, но к настоящему времени недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать рутинное использование этого теста [12]. Изучается роль церулоплазмينا как потенциального маркера инфекционного процесса у пациентов с СЗСТ [38, 39].

3. Антинуклеарный фактор (АНФ) имеет высокую чувствительность, но недостаточную специфичность для СКВ [3], отрицательный результат зачастую исключает СКВ. Однако положительный АНФ обнаруживается при ряде ревматических болезней и при другой патологии, поэтому при отсутствии характерных клинических проявлений нельзя утверждать наличие СКВ даже при положительном результате. При положительном АНФ высокие титры с большей вероятностью указывают на СКВ или другое АНФ-ассоциированное заболевание, обнаружение антител к нативной ДНК может дополнительно сузить дифференциальный диагноз [4].

4. Ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду должны быть исследованы при наличии обоснованных подозрений на РА, однако результаты должны интерпретироваться в целомом клиническом контексте, особенно при моноартритах. Около трети пациентов с РА остаются серонегативными по РФ, а ряд

других заболеваний приводит к повышению РФ. Высокие титры РФ и анти-ЦЦП имеют большее прогностическое значение для РА и могут указывать на риск агрессивного течения болезни.

5. Уровень мочевой кислоты сыворотки крови часто повышен при подагре, но поскольку бессимптомная гиперурикемия широко распространена в популяции, повышение уратов в сыворотке крови имеет ограниченное диагностическое значение. Кроме того, при ОПА типична нормализация сывороточных уровней мочевой кислоты.

6. Общий анализ крови и печеночные пробы следует выполнять при наличии признаков мультисистемной патологии.

7. Другие анализы, такие как HLA-B27 и серология лайм-боррелиоза, следует выполнять при соответствующем клиническом подозрении.

Неотложная терапия острых артропатий фокусируется на купировании болевого синдрома. К настоящему времени отсутствуют строгие критерии выбора лекарственных средств, основанные на доказательствах, полученных в контролируемых клинических испытаниях, которые позволили бы оптимизировать лечение большинства пациентов, поэтому терапия остается преимущественно эмпирической.

При доминировании в клинической картине периферической ноцицептивной боли целью лечения является достижение контроля воспаления, что формулируется концепцией «лечения до достижения цели».

Данная концепция продемонстрировала значительное улучшение управления такими хроническими заболеваниями как РА, СА и СКВ.

В случаях преобладания периферических невоспалительных источников болевого синдрома, таких как ОА, можно надеяться на достижение целей лечения с использованием локальных инъекционных средств, в том числе вискосупплементации с использованием препаратов гиалуроновой кислоты [11].

Основой неотложной терапии острых артропатий в амбулаторных условиях являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и парацетамол, глюкокортикоиды (ГК), а при ОПА возможно использовать колхицин и ингибиторы интерлейкина-1 (ИЛ-1).

### Нестероидные противовоспалительные средства

НПВС представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств, которые применяются в медицине более 100 лет [6].

В качестве основного механизма действия этих препаратов рассматривается ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента синтеза простагландинов (ПГ) [22–24]. ПГ относятся к семейству липидных соединений, обладающим разнообразными физиологическими эффектами, включая регуляцию воспаления, восприятия боли, агрегации тромбоцитов и др. ЦОГ представлена двумя близкими по структуре изоформами – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 считается «конституциональной» и обладает преимущественно цитопротективными эффектами, участвует в образовании слизи клетками

желудка и в поддержании почечного кровотока. ЦОГ-2 рассматривается как «индуцибельная» и обычно не обнаруживается в большинстве тканей при отсутствии воспалительной реакции. Однако накапливаются сведения, что НПВС имеют дополнительные противовоспалительные свойства, не связанные с ингибированием ЦОГ [17].

В настоящее время имеется не менее 20 различных НПВС, относящихся по химическим структурам к нескольким основным группам (табл. 2) [6]. Все они хорошо абсорбируются при пероральном приеме, практически не имеют эффекта «первого прохода» при печеночном метаболизме и тесно связываются с альбумином плазмы. В основном НПВС представляют собой слабые органические кислоты с гидрофобными свойствами.

Таблица 2

**Нестероидные противовоспалительные препараты, зарегистрированные в Российской Федерации, сгруппированные по химической структуре**

Действующее вещество	Коммерческие названия	Разовая доза	Суточная доза	Длительность действия	Лекарственные формы
<i><b>Производные салициловой кислоты</b></i>					
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин, аспинат, упсарин и др.	500–1 000	3 000	4–6	ПО
<i><b>Производные уксусной кислоты</b></i>					
Амтолметил гуацил	Найзилат	600	1 200	6–8	ПО
Ацеклофенак	Аэргал	100–200	200	12	ПО, местные
Диклофенак	Вольтарен, диклонат, ортофен и др.	50–100	150	8–12	ПО, ВМ, местные
Индометацин	Метиндол	25–100	200	6–12	ПО, свечи, местные
Кеторолак	Кеторол, кетанов, долак и др.	10–30	90	4–6	ПО, ВМ, ВВ, местные
<i><b>Производные пропионовой кислоты</b></i>					
Декскетопрофен	Дексалгин	12,5–25	75	4–6	ПО, ВМ
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, бруфен и др.	200–400	2 400	6–8	ПО, местные
Напроксен	Напросин, налгезин, вимово	250–1 000	1 250	12	ПО
Кетопрофен	Аркетал, кетонал, флексен и др.	500–100	200	6–12	ПО, ВМ, ВВ, местные
Кетопрофена лизиновая соль	Артрозилен	320	320	24	ПО, ВМ, ВВ, свечи, местные
Флурбипрофен	Ракстан-Сановель	50–100	300	6–8	ПО
<i><b>Производные еноловой кислоты (оксиамы)</b></i>					
Пироксикам	Пироксикам	10–20	40	24	ПО
Мелоксикам	Мовалис, амелотекс, мирлокс и др.	7,5–15	15	24	ПО, ВМ, свечи
Лорноксикам	Ксефокам	8–16	16	12	ПО, ВМ, ВВ
Теноксикам	Теноктил, теникам, тексамен и др.	20	40	24	ПО, ВМ

Окончание табл. 2

Действующее вещество	Коммерческие названия	Разовая доза	Суточная доза	Длительность действия	Лекарственные формы
<b>Сульфонамиды</b>					
Нимесулид	Апонил, найз, нимесил и др.	100–200	400	12	ПО, местные
<b>Диарилгетероциклические соединения (коксибы)</b>					
Целекоксиб	Целебрекс	100–400	400	12–24	ПО
Эторикоксиб	Аркоксиа	60–90	120	24	ПО

Примечание. ПО – пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора); местные – препараты для кожного нанесения (мази, гели, спрей); ВМ – формы для внутримышечного введения; свечи – форма для ректального применения; ВВ – формы для внутривенного введения.

Влияние НПВС на синтез ПГ дает удовлетворительное объяснение большинству фармакологических и нежелательных эффектов, таких как гастропатия и почечная недостаточность [14]. Однако ряд фактов противоречит центральной роли ингибирования ЦОГ в механизмах действия НПВС [17]. Так, некоторые ПГ, например, ПГЕ1 обладают противовоспалительными эффектами *in vivo*. Неацетилированные салицилаты являются плохими ингибиторами ЦОГ, однако у пациентов с РА клинические эффекты сопоставимы с высокоэффективными ингибиторами ЦОГ. Хорошо известны существенные различия в дозах аспирина, которые требуются для ингибирования синтеза ПГ (десятки миллиграммов) и оказания клинически значимого противовоспалительного эффекта при РА (тысячи миллиграммов). Наконец, нокаутные по ЦОГ-2 мыши демонстрируют в целом сохраненный воспалительный ответ. Клиницистам знакома вариабельность клинического ответа пациентов на НПВС, что заставляет предполагать наличие индивидуально обусловленных различий в реализации механизмов действия. Индивидуальные параметры ответа на НПВС не связаны с особенностями фармакокинетики, сывороточной концентрации или энантиомерного состава препаратов, наиболее вероятно участие ПГ-независимых механизмов [17].

НПВС хорошо проникают в биологические мембраны и встраиваются в них. В нейтрофилах это приводит к подавлению клеточной агрегации, выделению лизосомальных ферментов и хемотаксиса, активации комплекса НАДФ-оксидазы и соответствующего окислительного стресса [17, 29]. Одновременно происходит увеличение синтеза интегринов, маскировка L-селектина в мембранах. Для некоторых НПВС продемонстрирована способность модулировать факторы транскрипции

[17, 29]. Салицилаты, ибупрофен и некоторые донаторы оксида азота могут обладать противовоспалительными эффектами за счет ингибирования ядерного фактора-каппа В (NFκB), который является ключевым фактором транскрипции в контроле экспрессии большинства генов, вовлеченных в воспалительный процесс. Аспирин в высоких дозах ингибирует активацию NFκB за счет предотвращения деградации ингибитора NFκB, IκB.

Этот эффект реализуется в клетках различных типов, включая фибробласты и эпителиальные клетки [17]. Другие НПВС действуют схожим образом, но в концентрациях близким к терапевтическим.

Например, ибупрофен предотвращает активацию NFκB в Т-клетках человека в терапевтических концентрациях. Клинический опыт демонстрирует, что НПВС более эффективны при острых, нежели при хронических воспалительных процессах, что говорит в пользу преимущественного влияния на ранние этапы воспаления [29]. К таким этапам относится проникновение лейкоцитов через эндотелий сосудов и аккумуляция их в очаге воспаления. Этот процесс требует скоординированных событий клеточной адгезии, на которые могут влиять НПВС. По меньшей мере для двух групп НПВС продемонстрированы анти-адгезивные эффекты, один из которых связан с ингибированием функции L-селектина, а другой – с взаимодействием CD11b/CD18 [17].

С клинической точки зрения, использование НПВС является оправданным в тех случаях, когда ожидаемые положительные эффекты превышают риск развития побочных эффектов [3]. В связи с достаточно деликатным балансом пользы/риска оптимальные стратегии использования НПВС продолжают дискутироваться [33].

Согласно актуальным доказательным клиническим рекомендациям [6, 33] все НПВС в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект. Эффективность НПВС в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие. Например, для пациентов с ОПА могут потребоваться высокие дозы НПВС. Использование инъекционных форм НПВС (внутривенное и внутримышечное введение), а также водорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул, в то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВС в виде инъекций или водорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия [6].

Локальные формы НПВС обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью, сопоставимой с системными формами их применения. Локальные формы НПВС, в отличие от системного применения этих препаратов, практически не вызывают осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек и могут назначаться даже пациентам с выраженной коморбидностью [9, 27].

Осложнения со стороны ЖКТ являются наиболее частой и хорошо изученной патологией, ассоциированной с приемом НПВС. НПВС-индуцированная гастропатия проявляется развитием эрозий слизистой оболочки и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также кровотечением, перфорациями и нарушениями проходимости ЖКТ [5, 14, 29].

Основной причиной патогенеза этих осложнений считается блокада ЦОГ-1 и уменьшение синтеза «цитопротекторных» ПГ, предполагается, что селективное ингибирование ЦОГ-2 должно снизить риск подобных нежелательных эффектов [14, 29].

НПВС-индуцированная энтеропатия связана с повышением проницаемости кишечной стенки, наиболее частым проявлением этой патологии является кровопотеря, источником

которой могут быть труднодиагностируемые изменения слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки. В некоторых случаях энтеропатия может проявляться перфорацией кишки [14].

Пристальное внимание к другому нежелательному аспекту применения НПВС было привлечено по мере получения данных клинических испытаний, в которых изучались селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Оказалось, что более селективные в отношении ЦОГ-2 препараты имеют более высокий риск развития тромботических осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт (см. рис.).

Особенно высок риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, а также операции на сердце и сосудах [5, 13, 29]. Прием любых НПВС в данной когорте пациентов представляется небезопасным [6, 33].

Таким образом, выбор НПВС при острых артритах в большей степени обусловлен не вопросами эффективности, а аспектами безопасности лечения.

Следует избегать системных НПВС, как неселективных, так особенно селективных ингибиторов ЦОГ-2, у пациентов группы высокого риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [21]. Для них следует рассмотреть альтернативные варианты лечения, например, для пациентов с ОА таким альтернативным способом может являться использование глюкозамина сульфата [9].

При наличии высокого риска осложнений со стороны ЖКТ следует отдать предпочтение препаратам, преимущественно ингибирующим ЦОГ-2 и осуществлять лечение с использованием гастропротективных средств [6, 33].

Для пациентов, не относящихся к группам риска выбор препарата остается эмпирическим. В реальной клинической практике следует уделять внимание вопросам биоэквивалентности препаратов, имеющим одинаковое действующее начало, поскольку большинство используемых в настоящее время НПВС относятся к категории дженериков [10].

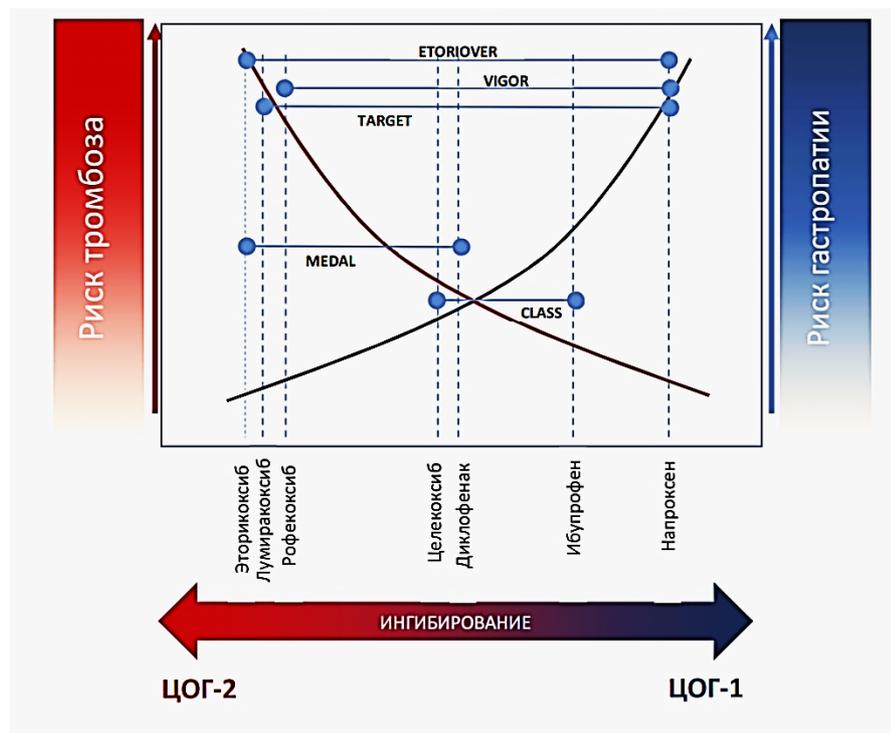


Рис. Взаимосвязь между селективностью НПВС в отношении изоформ ЦОГ и риском развития нежелательных явлений

Примечание. Увеличение селективности в отношении ЦОГ-2 приводит к возрастанию риска тромботических осложнений, в то время как увеличение селективности в отношении ЦОГ-1 приводит к нарастанию риска гастропатии.

Клинические испытания: ETORIOVER – обзор исследований эторикоксима фаз II и III, VIGOR – Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, TARGET – Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial, MEDAL – Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term, CLASS – Celecoxib long-term arthritis safety study.

### Парацетамол

Парацетамол является одним из наиболее используемых анальгетиков, в том числе и при лечении артропатий. Его очевидными преимуществами являются повсеместная доступность и низкая цена. С клинической точки зрения парацетамол считается достаточно слабым анальгетиком, однако благоприятный профиль безопасности позволяет рекомендовать его использование у различных категорий пациентов [27].

Парацетамол является очень слабой кислотой и практически не ионизирован при физиологических значениях pH. Связь парацетамола с белками плазмы ничтожна, кажущийся объем распределения весьма велик – около 50 л после внутривенного введения, что приводит к выводу о распределении парацетамола без связей с тканями. Пиковая концентрация парацетамола в плазме после приема терапевтической дозы 1 000 мг составляет порядка 30 мг/л, а при приеме 4 раза в день минимальные концентрации могут быть

на уровне 2 мг/л. По химической структуре парацетамол является фенолом и легко окисляется. Процесс окисления является основным в предполагаемом механизме действия в качестве субстрата и ингибитора пероксидазной функции ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [22]. Парацетамол также ингибирует другие гемпероксидазы, включая миелопероксидазу. Фармакологические и токсикологические параметры парацетамола имеют много общего с как с неселективными НПВС, так в особенности с селективными ингибиторами ЦОГ-2, но в отличие от НПВС, парацетамол демонстрирует крайне незначительную противовоспалительную активность [22, 29].

В настоящее время установлено, что парацетамол ингибирует образование ПГ только при низкой скорости их синтеза выступая в качестве субстрата как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, причем основные эффекты связаны с действием на ЦОГ-2 [29]. В 2002 г. было обнаружено, что к парацетамолу оказались наиболее чувствительны клетки, экспрессирующие

особую укороченную изоформу ЦОГ-1, которая получила название ЦОГ-3. ЦОГ-3 является продуктом гена ЦОГ-1 и образуется в результате альтернативного сплайсинга. Клиническое значение ингибирования ЦОГ-3 парацетамолом в настоящее время дискутируется [22].

Установлено, что парацетамол влияет на синтез при исходно низких концентрациях арахидоновой кислоты в клетках и при невысокой скорости образования ПГ, а ЦОГ-3 синтезирует в 5 раз меньше ПГ, чем ЦОГ-1 и в 25 раз меньше, чем ЦОГ-2, поэтому наблюдаемые эффекты могут быть связаны не со структурой изоэнзима, а с особенностями кинетики синтеза ПГ. Анальгетические эффекты парацетамола связаны с ингибированием синтеза ПГ. Во-первых, ПГ потенцируют болевые эффекты, вызываемые брадикинином, а парацетамол является эффективным ингибитором брадикинин-индуцированной боли в моделях у животных. Во-вторых, в эксперименте парацетамол не только ингибировал синтез ПГ, но и приводил к снижению концентрации ПГЕ2 одновременно с антиноцицептивными эффектами. Действие парацетамола реализуется преимущественно в нейрональных системах. В синовиальной жидкости не наблюдается снижение концентрации ПГЕ2 под влиянием парацетамола, в отличие от НПВС. Однако при низкоуровневом воспалении, таком как при ОА, парацетамол способен ингибировать синтез ПГ и в периферических тканях [27].

Парацетамол не обладает побочными эффектами, характерными для НПВС, в частности, не отмечается значительной токсичности в отношении ЖКТ [14]. Парацетамол в минимальной степени индуцирует бронхоспазм у астматиков, чувствительных к аспирину. Однако для парацетамола отмечена дозозависимая гепатотоксичность, нехарактерная для НПВС [22]. Результаты опубликованных клинических испытаний и мета-анализов убедительно демонстрируют наличие анальгетической эффективности парацетамола при различных болевых синдромах, однако эффективность парацетамола ниже, чем НПВС. Парацетамол часто рекомендуется в качестве анальгетика первой линии для анальгезии при ОА. Лучшая переносимость парацетамола в сравнении с НПВС является основным аргументом в пользу продолжения активного использования данного препарата у пациентов с ОА, несмотря на меньшую анальгетическую эффективность [33]. С точки зрения

эффективности затрат, парацетамол предпочтительнее НПВС, в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2, поскольку лучший контроль симптомов при использовании НПВС нивелируется высокой стоимостью затрат, связанных с лечением нежелательных эффектов [22].

Таким образом, парацетамол следует рассматривать как анальгетическое средство первой линии у пациентов с острыми артропатиями, не сопровождающимися признаками интенсивного воспалительного процесса в суставах, таких как ОА. Рекомендуется его использование в дозе 1 000 мг на прием и суточной дозе от 3 000 до 4 000 мг. При недостаточном эффекте парацетамола следует рассмотреть переход на использование НПВС.

### Глюкокортикоиды

ГК в течение длительного времени используются для лечения острых артритов, особенно при невозможности применения НПВС [18]. Механизмы действия ГК достаточно хорошо изучены и реализуются посредством взаимодействия с ГК-рецепторами, локализующимися в цитоплазме клеток. В результате происходит снижение экспрессии многочисленных провоспалительных генов. Побочные эффекты ГК возникают в основном вследствие активации генов, вовлеченных в метаболизм сахаров, белков, жиров, мышечной и костной ткани и за счет подавления оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Относительно часто наблюдается гипергликемия, возможны побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как гипертензия, дислипидемия, нарушение фибринолиза. Чаще побочные эффекты наблюдаются при использовании высоких доз и у пожилых пациентов с анамнезом артериальной гипертензии. Истинная частота побочных эффектов при краткосрочном лечении острых артропатий ГК остается неизвестной [16, 18].

ГК могут вводиться в пораженный сустав, использоваться в виде внутримышечных инъекций или перорально. При любой вероятности септического артрита следует избегать использования внутрисуставных ГК. Роль пероральных ГК в лечении септического артрита остается противоречивой. В клинических исследованиях у детей было показано, что использование короткого курса дексаметазона значительно уменьшало продолжительность симптомов и остаточные нарушения функции суставов при септическом

артрите [20], но у взрослых подобных исследований не проводилось. Оптимальные дозы ГК, пути введения и продолжительность лечения не установлены, рекомендации по использованию ГК при острых артропатиях основываются преимущественно на мнении экспертов.

### Колхицин

Колхицин является антимитотическим алкалоидом, который связывается с белком цитоскелета тубулином и ингибирует полимеризацию микротубул. Нарушение процесса сборки цитоскелета приводит к ряду биологических эффектов, включая влияние на внутриклеточный транспорт, снижение секреции хемокинов и цитокинов, подавление миграции и деления клеток [2, 16].

Колхицин применяется при ОПА, подавляет воспаление за счет блокады процессинга ИЛ-1 внутри моноцитов, стимулированных кристаллами уратов, но не влияет на активацию ИЛ-1 внеклеточным аденозин-трифосфатом [16, 19]. В ряде исследований было продемонстрировано, что колхицин напрямую ингибирует внутриклеточные сигнальные молекулы в нейтрофилах, а также влияет на миграцию нейтрофилов. При этом колхицин не оказывает ингибирующего влияния на изоформы ЦОГ [19]. Терапевтический индекс колхицина достаточно узок, основными лимитирующими факторами являются побочные эффекты со стороны ЖКТ, включающие диарею и абдоминальные боли. Колхицин имеет медленную диссоциацию с тубулином, в результате период полужизни данного комплекса составляет 20–30 часов. После прекращения приема колхицина период элиминации составляет около 16 часов, но продолжительность биологического эффекта может достигать 48 часов [16]. Метаболизм колхицина преимущественно происходит в печени системой цитохрома P450 CYP3A4, до 20 % принятой дозы экскретируется почками. При почечной недостаточности период выведения колхицина возрастает в 2–3 раза, что увеличивает риск кумуляции и токсических эффектов. Ингибиторы CYP3A4, такие как циметидин, макролиды, пароксетин, ингибиторы протеаз, способны приводить к значительному возрастанию концентрации колхицина в плазме крови [19].

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги колхицин при ОПА

назначается в дозе 0,5 мг каждые 8 часов. Американская коллегия ревматологов рекомендует начинать лечение с нагрузочной дозы колхицина 1 мг, затем – 0,5 мг через 1 час и, затем при необходимости через 12 часов применять в дозе 0,5 мг каждые 8 часов до купирования острого приступа [2, 28].

Колхицин наиболее эффективен при начале лечения сразу после дебюта ОПА [40]. У пациентов с нарушением функции почек и снижением скорости клубочковой фильтрации от 10 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела следует уменьшить дозу колхицина вдвое, а при терминальной почечной недостаточности колхицин противопоказан. Эффективность и безопасность колхицина у пациентов с иными вариантами острой артропатии, кроме ОПА, адекватно не изучалась.

### Ингибиторы интерлейкина-1

ИЛ-1 играет ключевую роль в воспалительных процессах, поэтому вещества, ингибирующие ИЛ-1, способны оказывать выраженные эффекты при острых воспалительных артропатиях [16, 34]. В настоящее время имеется три биологических препарата, действующие на ИЛ-1. Анакинра является антагонистом рецептора ИЛ-1, препарат связывается с рецептором ИЛ-1 и блокирует эффекты ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [34]. Рилонацепт является рекомбинантным димерным белком, состоящим из фрагментов рецептора ИЛ-1 и дополнительного белка рецептора ИЛ-1, связанного с Fc-фрагментом IgG1 [34]. Рилонацепт выступает в роли «ловушки» ИЛ-1. Канакинумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому ИЛ-1 $\beta$ , которое предотвращает взаимодействие ИЛ-1 $\beta$  с рецепторами [25, 30].

Из ингибиторов ИЛ-1 только канакинумаб в настоящее время разрешен к применению при ОПА.

Канакинумаб обладает высокой аффинностью к человеческому ИЛ-1 $\beta$  и связывается с ним в эпитопе, ответственном за взаимодействие с рецептором. При введении в дозе 150 мг кажущийся объем распределения составляет 8 л, что несколько превышает объем плазмы, период полужизни оценивается в 31 день. После подкожного введения биодоступность составляет около 70 %, максимальная концентрация достигается к 7-му дню после введения. Разрушается канакинумаб

посредством внутриклеточного катаболизма [30]. Клиническая эффективность канакинумаба при ОПА оценивалась в двух рандомизированных клинических испытаниях с активным контролем продолжительностью 12 недель [25, 30]. Изучалось однократное подкожное введение 150 мг канакинумаба в сравнении с однократным внутримышечным введением триамцинолона ацетонида в дозе 40 мг. Канакинумаб оказался эффективнее триамцинолона и продемонстрировал хорошую переносимость. Основное ограничение использования канакинумаба у пациентов с ОПА связано с высокой ценой препарата. В настоящее время канакинумаб рекомендуется к применению у пациентов с частыми атаками подагрического артрита (не менее 3 за предыдущие 12 месяцев) при противопоказаниях к применению или недостаточной эффективности НПВС и колхицина [25, 30, 34].

Проблема острых артропатий в амбулаторной практике встречается достаточно часто

и имеет различные причины. Следование алгоритму дифференциальной диагностики позволяет добиться правильного выделения нозологической формы в большинстве случаев, но в некоторых случаях установить диагноз даже при проведении полного и адекватного обследования не удается.

В таких случаях требуется динамическое наблюдение и неспецифическая терапия. Среди острых артритов большое значение имеет септический артрит, лечение которого требует госпитализации пациента.

В амбулаторных условиях неотложной терапии чаще всего требуют ОПА, ОА, дебют РА или СА, либо СЗСТ. Наиболее широко используются НПВС в различных формах выпуска и парацетамол. При невозможности назначения НПВС или недостаточной их эффективности рассматривается использование ГК при исключении септического артрита. Для лечения ОПА возможно использование также колхицина и канакинумаба.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев М. С., Владимиров С. А. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (4). – С. 375–378.
2. Елисеев М. С. // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (2). – С. 141–146.
3. Зборовская И. А., Мозговая Е. Э., Суцук Е. А. // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 2. – С. 69–73.
4. Зборовский А. Б. и др. Разработка доказательных практических рекомендаций по применению иммунологических исследований при ревматических заболеваниях: Антинуклеарный фактор (АНФ) (систематический обзор литературы и мета-анализ) // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – 46 с.
5. Каратеев А. Е. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (6). – С. 600–606.
6. Каратеев А. Е. и др. // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 4–23.
7. Суцук Е. А. и др. // Лекарственный вестник. – 2013. – № 7 (3). – С. 30–40.
8. Суцук Е. А., Краюшкин С. И., Куличенко Л. Л. // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – № 1. – С. 84–87.
9. Суцук Е. А. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 2. – С. 91–92.
10. Суцук Е. А. Значимость исследований биоэквивалентности лекарственных средств // Международный журнал медицинской практики. – 2006. – № 1. – С. 40–47.
11. Суцук Е. А. Оценка эффективности препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита с позиций доказательной медицины / Под ред. С. И. Краюшкина. – М: Изд-во Линия ПРИНТ, 2007.
12. Тарасова Г. М. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (4). – С. 387–392.
13. Bello A. E., Holt R. J. // Drug. Safety. – 2014. – Vol. 37 (11). – P. 897–902.
14. Blackler R. W., et al. // Cur. Opin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 19. – P. 11–16.
15. Brix N., et al. // Arch. Dis. Child. – 2015. – Vol. 100 (9). – P. 821–825.
16. Cronstein B. N., Sunkureddi P. // J. Clin. Rheumatol. – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 19–29.
17. Diaz-Gonzalez F., Sanchez-Madrid F. // Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol. 45 (3). – P. 679–686.
18. Duru N., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72 (12). – P. 1905–1913.
19. Edwards N. L., So A. // Rheum. Dis. Clinics N. Am. – 2014. – Vol. 40 (2). – P. 375–387.
20. Fogel I., et al. // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136 (4). – P. 776–782.

21. *Gargiulo G., et al.* // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2014. – Vol. 12 (10). – P. 1185–1203.
22. *Graham G. G., et al.* // *Inflammopharmacol.* – 2013. – Vol. 21 (3). – P. 201–232.
23. Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39 (1). – P. 1–8.
24. *Horowitz D. L., et al.* // *Am. Fam. Physician.* – 2011. – Vol. 84 (6). – P. 653–660.
25. *Lyseng-Williamson K. A.* // *BioDrugs.* – 2013. – Vol. 27 (4). – P. 401–406.
26. *Ma L., et al.* // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 180 (1). – P. 59–65.
27. *McCarberg B., Tenzer P.* // *Cur. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29 (5). – P. 539–548.
28. *Nuki G.* // *Cur. Opin. Rheum.* – 2014. – Vol. 26 (2). – P. 152–161.
29. *Patrignani P., Patrono C.* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1851 (4). – P. 422–432.
30. *Perez-Ruiz F., et al.* // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 10 (3). – P. 339–347.
31. *Perrot S.* // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 90–97.
32. *Ramadan M. M., et al.* // *Am. J. Case. Rep.* – 2014. – Vol. 15. – P. 514–517.
33. *Scarpignato C., et al.* // *BMC Medicine.* – 2015. – Vol. 13 – P. 55.
34. *Schlesinger N.* // *Cur. Rheumatol Rep.* – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 398.
35. *Singh J. A., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 2015. – Nov 6.
36. *Siva C., et al.* // *Am. Fam. Physician.* – 2003. – Vol. 68 (1). – P. 83–90.
37. *Suresh E.* // *Acute. Med.* – 2013. – Vol. 12 (2). – P. 111–116.
38. *Sushchuk E. A., Ivakhnenko I. V., Krayushkin S. I.* Acute phase reactants and complement help in distinction of bacterial infections in systemic lupus erythematosus patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68 (Sup. III). – AB0305.
39. *Sushchuk E. A., Petrova N. V.* Ceruloplasmin in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 2005. – Vol. 14 (3). – P. 255.
40. *Van Ecteld I., et al.* // *Cochrane database of systematic reviews.* – 2014. – Vol. 8. – CD006190.
41. *Wang D. A., Tambyah P. A.* // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 275–289.