

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

МЕСТО СУЛЬФАСАЛАЗИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СЕРОНЕГАТИВНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТОВ

В.В. Бадюкин

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Серонегативные спондилоартриты (ССА) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, объединенных общими чертами и ассоциацией с 27 лейкоцитарным антигеном. В эту группу, помимо первичного идиопатического спондилоартрита (болезни Бехтерева), входят болезнь Рейтера и другие реактивные артриты; поражение опорно-двигательного аппарата, ассоциированное с псориазом; анкилозирующий спондилоартрит у детей до 16 лет, артропатии при воспалительных заболеваниях кишечника; острый передний увеит; SAPHO-синдром (синдром - акне - пустулез - гиперостоз - остеоит); так называемый ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком, а также недифференцированный спондилоартрит и серонегативная энтезопатическая артропатия [9, 29]. Последние две формы не являются самостоятельными заболеваниями, а представляют собой симптомокомплекс, являющийся этапом развития какой-либо определенной нозологии.

Для ССА характерны общие и отличительные стигматы [5]. К общим проявлениям относятся боль в позвоночнике воспалительного типа, асимметричный синовит преимущественно суставов нижних конечностей, сакроилеит II стадии и выше с или без анкилозирующего спондилоартрита, энтезопатия, наличие клинических перекрестов (поражение кожи и ногтей пластинок, слизистых оболочек, сердца, почек, кишечника, глаз), серонегативность по ревматоидному фактору, семейная агрегация. Эту группу характеризует и однотипность ответа на проводимую медикаментозную терапию, что проявляется в наибольшей эффективности производных индолуксусной кислоты по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), низкой терапевтической активности глюкокортикоидов (ГК) при их системном применении, высокой эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), которая в целом превышает эффективность биологических агентов в лечении ревматоидного артрита (РА), отсутствии положительного влияния производных хинолина, Д-пенициллина и, в большинстве случаев, солей золота [1, 8, 9, 23]. При этом отмечается схожесть ответа на сульфасалазин. Эффективность медикаментозной терапии при ССА в большей степени связана не с конкретной нозологией, а с доминированием того или иного синдрома в клинической картине заболевания: артрита, спондилита или системных проявлений [17].

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) является основной формой воспалительных заболеваний позвоночника, называемой также болезнью Бехтерева, идиопатическим или первичным АС (спондилитом) в отличие от вторичных спондилоартритов, являющихся одним из проявлений других нозологических форм ССА. АС характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированию илеосакральных и межпозвоноковых суставов, обызвествлению спинальных связок и наружных отделов фиброзного кольца с формированием синдесмофитов

и нарастающим ограничением подвижности позвоночника. При АС воспалительный процесс не ограничивается только поражением осевого скелета. Типичны для этого заболевания артриты грудно-реберных, грудно-ключичных и височно-нижнечелюстных суставов, а также периферических суставов, за исключением межфаланговых, пястно- и плюснефаланговых. Но наибольшее значение имеет вовлечение в патологический процесс корневых суставов, в частности тазобедренных, которое встречается у трети больных и всегда является показателем неблагоприятного прогноза и ранней инвалидизации. Важное место занимает и энтезопатия, определяющая разнообразную клинико-рентгенологическую симптоматику (талалгия, капсулиты тазобедренных суставов, эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периостальные наслоения на пяточных костях или костях таза). Синдесмофиты также рассматриваются как проявление генерализованной энтезопатии, присущей АС и всей группе ССА [30].

Хронический и прогрессирующий характер поражения суставов и позвоночника приводит к низкому качеству жизни (КЖ) больных АС. По данным М.М. Ward [38] низкое КЖ объясняется выраженной скованностью, наблюдающейся при этом заболевании у 90% пациентов, болью (83%), повышенной утомляемостью (62%), плохим сном (54%), тревогой за будущее (50%) и побочными эффектами медикаментозной терапии (41%). Рано и в большом проценте случаев у пациентов с АС наступает стойкая потеря трудоспособности.

Основными принципами лечения АС являются его индивидуализация, этапность и комплексный подход с воздействием на различные параметры патологического процесса. Оно должно быть направлено на купирование боли и ригидности, а также на подавление воспаления (симптом-модифицирующая терапия), профилактику прогрессирования структурных изменений или существенное снижение темпов их развития (болезнь-модифицирующая терапия - БМТ). Обязательными являются мероприятия по сохранению и восстановлению функции опорно-двигательного аппарата. Объем и содержание терапии в каждом конкретном случае определяется клинической формой заболевания, степенью активности воспалительного процесса, наличием и выраженностью системных проявлений, функциональной способностью суставов и позвоночника.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АС

Симптом-модифицирующие препараты:

- НПВП (производные пиразолона, индолуксусной и арилуксусной кислот, селективные ингибиторы COX2);
- ГК (системная, локальная и интенсивная терапия);
- Простые анальгетики;
- Миорелаксанты (мидокалм, баклофен, сирдалуд).
- Терапия системных проявлений (β -стимуляторы, колхицин, дексаметазон субконъюнктивально и т.д.).

Болезнь-модифицирующие препараты (БМП):

- Сульфасалазин;
- Метотрексат;

- Комбинированная терапия (сульфасалазин + метотрексат);
- Лефлуномид;
- Бисфосфонаты (памидронат).

Препараты биологического действия:

- Ингибиторы ФНО- α и его растворимого рецептора (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб);
- Ингибитор растворимого рецептора интерлейкина-1 (анакинра).

БМТ при АС менее разработана, чем, например, при РА, а оценка ее эффективности во-многом затруднена вследствие выраженной гетерогенности заболевания. БМТ, по-существу, должна проводиться всем больным АС с целью предотвращения или снижения темпов прогрессирования структурных изменений в суставах и позвоночнике. Важным аспектом БМТ АС является ее раннее назначение, т.к. известно, что формирование синдесмофитов и анкилозов межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов особенно активно происходит в первые годы болезни.

Спектр препаратов для проведения БМТ при АС ограничен. Хинолиновые производные, Д-пеницилламин или соли золота не применяются из-за их неэффективности, как и лейкеран и азатиоприн. Так, в двойном слепом исследовании была продемонстрирована низкая терапевтическая активность и высокая токсичность азатиоприна, которая явилась поводом к прерыванию лечения у 68% больных [7]. В настоящее время при АС (примерно у 11-13% больных с высокой активностью воспалительного процесса) стали использовать метотрексат [29, 38]. Однако при этой патологии он не оправдал своих ожиданий, а у больных, ранее рефрактерных к НПВП и сульфасалазину, оказался вообще неэффективным [4, 28].

В качестве БМП при АС наиболее широко используется сульфасалазин. По химическому строению он является азосоединением сульфапиридина (сульфидина) с салициловой кислотой. Антивоспалительные свойства сульфасалазина обусловлены именно сульфапиридином. Основанием для его применения явились многочисленные сведения о несомненной эффективности препарата при РА и, в большей степени, при ССА, в первую очередь при воспалительных заболеваниях кишечника.

Механизм действия сульфасалазина не совсем ясен. Многие биологические эффекты, с которыми связывали лечебное действие препарата, в дальнейшем не получили подтверждения. Это относится к ингибции хематоксиана нейтрофилов, подавлению образования супероксидных радикалов, антипростагландиновой активности, угнетению естественной цитотоксичности. Предполагают, что он обладает умеренным антипролиферативным и иммуносупрессивным действием, в частности, снижая уровень иммуноглобулинов в крови, особенно иммуноглобулина А. Являясь антагонистом фолиевой кислоты, сульфасалазин подавляет синтез ФНО- α посредством индукции апоптоза макрофагов, ингибирует ядерный фактор транскрипции κB , который регулирует транскрипцию генов многих медиаторов иммунного ответа и воспаления [2,12]. Лечебное действие сульфасалазина, особенно у больных с периферической формой АС, связывают и с его прямым влиянием на синовиальную оболочку за счет взаимодействия, подобно метотрексату, с аденозиновыми рецепторами, что, в свою очередь, способствует усилению противовоспалительных свойств препарата.

Сульфасалазин при АС применяется с 1984г. Его эффективность и переносимость изучены в многочисленных контролируемых двойных слепых исследованиях. Мета-анализ 5 рандомизированных испытаний, в которых сульфасалазин назначался по 2,0-3,0 г/сут на протяжении 3 или 6 мес, показал терапевтическую эффективность препарата, которая выражалась в уменьшении длительности утренней скованности на 28,2% и ее выраженности (30,6%), снижении интенсивности боли в позвоночнике (26,7%), а у

некоторых больных – в улучшении его подвижности [19]. В то же время положительная динамика СОЭ и содержания IgA оказалась недостоверной. В более позднем мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании анализировалась эффективность сульфасалазина у 351 больных ССА, среди которых 134 имели АС [17]. Пациенты принимали препарат в течение 6 мес по 3,0 г/сут. К концу испытания достоверно уменьшились глобальная активность болезни по оценке пациента и СОЭ. Динамика интенсивности боли и утренней скованности оказалась незначительной, как и оценка активности болезни врачом. Более отчетливый терапевтический эффект был получен у больных псориазическим и реактивным артритом. В другом исследовании сульфасалазин не дал достоверного ответа со стороны каждого из 4 показателей, включая глобальную оценку активности болезни врачом и пациентом, утреннюю скованность и боль в позвоночнике [15].

Однако в недавно опубликованном анализе серии рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых 36-недельных исследований по изучению эффективности сульфасалазина его положительное влияние на воспалительный процесс получило неоспоримые доказательства [11]. В этом анализе представлены результаты изучения 619 больных ССА как с поражением позвоночника, так и без него, включая 264 – с АС. Проведенный анализ показал высокий эффект сульфасалазина в отношении периферического артрита. В то же время у больных с изолированным поражением позвоночника он оказался неэффективным (на терапию сульфасалазином ответило 40,2% больных, а на плацебо – 43,3%). Некоторые авторы рассматривают периферический артрит у больных АС как реактивный, связанный с условно патогенным микроорганизмом – *Klebsiella pneumoniae*. С этих позиций положительный эффект сульфасалазина можно связать с его антибактериальной активностью [24].

Группа исследователей во главе с Я.А.Сигидиным провела 6-мес лечение сульфасалазином небольшой группы больных с АС [3]. Достоверная положительная динамика отмечена у 9 из 24 клинико-лабораторных параметров, характеризующих АС, в частности боль в позвоночнике, длительность и выраженность скованности в позвоночнике, функциональный индекс, СОЭ, уровни серомукоида и IgA. Ни один из изучаемых показателей не ухудшился. Авторы утверждают, что сульфасалазин обладает не только симптоматическим действием, но способен влиять на основной патологический процесс и оказывать иммуномодулирующий эффект. Можно констатировать, что пока нет лекарственных средств, кроме препаратов биологического действия, которые достоверно предотвращают структурные изменения в позвоночнике, включая оссификацию его связок. Однако имеются веские доказательства того, что сульфасалазин уменьшает воспаление в осевом скелете и пораженных энтезах.

В повседневной практике сульфасалазин назначается в сочетании с НПВП. Его применяют в нарастающей дозе: обычно начинают с 500 мг/сут, еженедельно прибавляя по 500 мг, лечебная доза препарата составляет 2,0 г/сут. Действие сульфасалазина начинается спустя 6-8 нед, наибольший эффект наступает спустя 12-16 нед [14]. О рефрактерности к препарату можно говорить только к концу 4-6 мес его непрерывного приема. При неэффективности 2,0 г/сут целесообразно повысить дозу до 3,0 г/сут. Сульфасалазин при АС не назначают произвольно долго, как, например, при РА: при достижении ремиссии препарат отменяют и возобновляют прием при развитии очередного обострения [16].

При лечении сульфасалазином возможно развитие многообразных побочных реакций, которые иногда не позволяют увеличивать суточную дозу для достижения более высокого терапевтического эффекта. Их можно подразделить на дозозависимые и гиперчувствительные. К дозозависимым относятся желудочно-кишечные, неврологические и гематологические токсические реакции, проявляющиеся

тошнотой, рвотой, потерей аппетита, изжогой, болями в верхней половине живота, анорексией, головной болью, лейкопенией, гемолитической или мегалобластной анемией. Реакции гиперчувствительности на препарат встречаются редко, но характеризуются серьезными последствиями и проявляются эпидермальным некролизом, синдромом Стивенса-Джонсона, гепатотоксичностью с синдромом цитолита [26]. Нередко развивается олигоспермия, что является серьезным осложнением лечения сульфасалазином, учитывая преимущественно молодой возраст больных АС и другими ССА. В редких случаях возможно появление специфического синдрома, характеризующегося лихорадкой, сыпью, нарушением функции печени [21]. Но в целом сульфасалазин обладает хорошей переносимостью, а отмена препарата, обусловленная токсическими эффектами, наблюдается в единичных случаях. При 6-мес лечении большой когорты больных ССА побочные явления были зафиксированы в 16% по сравнению с 5% в группе, принимающих плацебо [17].

Псориазический артрит (ПА) является одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, представляющим собой хронический прогрессирующий системный воспалительный процесс, ассоциированный с псориазом, локализующийся преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводящий к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Клинические проявления ПА и его течение чрезвычайно многообразны и простираются от моно-олигоартрита или изолированного энтезита до генерализованного поражения суставов и позвоночника с яркой внесуставной симптоматикой. Нередко с самого начала заболевания сопровождается выраженными экссудативными явлениями в пораженных суставах, максимальной активностью воспалительного процесса, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата уже в течение первых двух лет болезни. Это диктует необходимость проведения активной противовоспалительной терапии с самого начала заболевания.

В развитии и клинической экспрессии ПА принимают участие многие факторы, включая генетические, иммунологические и приобретенные. Первостепенное значение в патогенезе ПА принадлежит иммунопатологическим нарушениям как гуморальным, так в большей степени и клеточным. При ПА отмечаются гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, поликлональная гаммапатия, преобладание CD4+T-лимфоцитов в клеточных инфильтратах синовию, депрессия ответа лимфоцитов на специфические и неспецифические антигены, повышенная экспрессия тромбоцит-зависимого фактора роста. Значение иммунных нарушений в реализации псориазического синовита и псориазических высыпаний находит свои доказательства в обнаружении фиксированных на клетках кровяного и подкровяного слоев синовиальной оболочки иммуноглобулинов и комплемента, её инфильтрации иммунокомпетентными клетками, высоким уровнем провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке и очагах поражения кожи, повышенной экспрессии ФНО- α в очагах поражения кожи и воспаленной синовию, а также в эффективности селективных иммуноактивных средств и биологических агентов [22, 23, 31, 37]. Стимуляция пролиферации кератиноцитов, клеток, ответственных за инфильтрацию эпидермиса, синовиальными T-лимфоцитами демонстрирует тесную взаимосвязь основных синдромов ПА.

Объём терапевтических мероприятий при ПА определяется основными параметрами патологического процесса, в частности клинико-анатомическим вариантом суставного синдрома, наличием системных проявлений и их выраженностью, степенью клинико-лабораторной активности воспалительного процесса, характером псориаза и стадией его развития. При остеолитическом и спондилоартритическом

вариантах, наиболее тяжелых и неблагоприятных в прогностическом плане, необходимо проведение особенно активной терапии с включением интенсивных методов лечения. Напротив, при олигоартритическом и дистальном вариантах, а также в некоторых случаях полиартритического варианта, характеризующихся мало прогрессирующим течением и длительным сохранением функциональной способности опорно-двигательного аппарата, терапия может быть ограничена применением НПВП, локальных ГК и назначением препаратов золота. При яркой висцеральной патологии, включая злокачественные формы ПА, которые, как правило, протекают на фоне максимальной лабораторной активности, терапия должна включать системное применение ГК, высокие дозы цитотоксических иммуносупрессоров, комбинированное применение БМП, пульс-терапию большими дозами метотрексата и метилпреднизолона. Чрезвычайно важно назначение таких препаратов, которые активно воздействовали бы на основные синдромы ПА - суставной и кожный, между которыми существует тесная взаимосвязь и взаимообусловленность, а параллелизм течения кожного и суставного синдромов является одним из диагностических критериев заболевания.

Теоретическим обоснованием применения при ПА БМП явились результаты многочисленных исследований, свидетельствующие об иммунном воспалении как основе тканевых изменений при этом заболевании. Необходимость применения БМП подчёркивает хроническим прогрессирующим течением ПА, которое подчас не удаётся прервать или замедлить другими методами лечения. Известная близость клинических проявлений ПА к РА и ББ дала основание использовать при осложнённом псориазе те же принципы БМТ, которые применяются при основных воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника и направлены на подавление иммунопатологических нарушений - главной мишени терапевтического воздействия. Но лечение ПА имеет и свои отличительные особенности. Среди БМП, применяющихся при этом заболевании, фигурируют не только метотрексат, циклоспорин, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид и препараты биологического действия, но и колхицин, фумаровая кислота, микофенолат мофетил, ароматические ретиноиды (тигазон, неотигазон), дериваты витамина Д (дайвонекс), соматостатин и другие, способствующие разрешению как суставных, так и кожных проявлений заболевания. Однако далеко не все БМП обладают достаточной эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении у больных ПА. Так например, производные хинолина оказывают более слабое действие на суставный синдром, чем при РА, и могут способствовать переходу стационарной стадии дерматоза в прогрессирующую, ограниченного вульгарного псориаза - в тяжелые варианты (пустулезный или эритродермический) и даже появлению первых псориазических эффоресценций. Отрицательная динамика кожного синдрома при лечении аминоксинолиновыми производными достигает 41,7%, поэтому их применение при ПА не рекомендуется [39]. Препараты золота также нередко способствуют обострению псориаза, поэтому их применение ограничено стационарной или регрессирующей стадией ограниченного или распространенного псориаза. Кроме того, они неэффективны при спондилоартритическом варианте ПА.

Сульфасалазин, наряду с метотрексатом, является одним из стандартных препаратов в лечении ПА. При сравнительном изучении эффективности лекарственных средств базисного действия, таких как сульфасалазин, аурионин, ауриотомалат, этретинат, фумаровая кислота, колхицин, азатиоприн, метотрексат, у 1022 больных ПА по материалам, представленным в Medline и Excerpta Medica, наиболее отчетливая положительная динамика основных параметров патологического процесса отмечена при лечении сульфасалазином и высокими дозами метотрексата [27]. Эффективность азатиоприна, этретината, колхицина была выше по сравнению с плацебо, но явно уступала сульфасалазину и метотрексату.

Проведено несколько рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, доказавших эффективность сульфасалазина при ПА, особенно у больных с активным периферическим артритом [12, 13, 17, 19, 20, 33]. Лечение 221 больного сульфасалазином в дозе 2,0 г/сут на протяжении 36 нед продемонстрировало статистически достоверное снижение общей активности заболевания по оценке врача и больного, боли в суставах, скованности, числа воспаленных суставов и СОЭ [10, 12].

Эффект сульфасалазина при ПА является дозозависимым. M.Dougados и соавт. провели лечение 136 больных, при этом суточная доза препарата составляла 3,0 г [17]. Авторы наблюдали достоверное уменьшение интенсивности боли, индекса Ричи, утренней скованности и СОЭ. В то же время при назначении 2,0 г/сут результаты терапии оказались не столь убедительными [13, 20, 25]. Этот препарат, как и при АС, активно воздействует на периферический артрит и практически не влияет на воспалительный процесс в осевом скелете. Сульфасалазин не вызывает обострения дерматоза, а у части больных способствует разрешению псориатических эфлоресценций. Однако не у всех больных отмечается параллелизм в динамике кожного и суставного синдромов [25].

Интересными представляются результаты 6-мес открытого, проспективного, рандомизированного изучения сравнительной эффективности и переносимости сульфасалазина (2,0 г/сут) и циклоспорина А (3,0 мг/кг/сут) [35]. Сульфасалазин в целом проявил такую же терапевтическую активность, как и циклоспорин А, а по некоторым показателям (СОЭ и BASFI, оценивающему функциональную способность позвоночника) превышал ее. При этом у больных, принимавших циклоспорин А, зарегистрировано в два раза больше побочных реакций, чем на сульфасалазин. Тяжесть побочных явлений на фоне циклоспорина А также была более выраженной, нередко наблюдались нефротоксичность, артериальная гипертензия и нейротоксичность, а на фоне сульфасалазина преобладали симптомы желудочно- и кишечной диспепсии, реже- транзиторной гиперферментемия. Переносимость сульфасалазина у больных ПА с учетом побочных явлений, включая кожные реакции, оказалась лучше, чем у больных РА [13].

Изучение эффективности БМП при реактивных артритах представляет большие трудности, так как для них не разработаны критерии оценки. Известно, что хроническое течение как урогенитальных, так и постэнтероколитических артритов характеризуется не распространением воспалительного процесса в опорно-двигательном аппарате с вовлечением новых суставов, а, напротив, его локализацией в одном-двух периферических суставах и энтезах или только в осевом скелете. С другой стороны, при реактивных артритах обычно не наблюдается прогрессирования деструкции суставных поверхностей или она слабо выражена, а наличие многочисленных и глубоких костных эрозий скорее исключает, чем подтверждает этот диагноз. Кроме того, реактивные артриты характеризуются доброкачественным течением и нередко заканчиваются полным выздоровлением и без активного противовоспалительного лечения. Но возможны случаи агрессивного хронического течения болезни, при которых необходимо проведение терапии, направленной на прерывание или снижение темпов прогрессирования.

Основанием к применению сульфасалазина у больных реактивными артритами является не только близость клинической картины к периферической форме АС или ПА, но нередкое наличие воспалительных изменений в тонком и толстом кишечнике, включая случаи, протекающие без соответствующих клинических симптомов. Эти изменения напоминают макро- и микроскопическую картину классических воспалительных заболеваний кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и терминальный илеит, при которых установлена высокая эффективность сульфасалазина [32]. Однако оценка терапевтической активности сульфасалазина при реактивных артритах неоднозначна.

В 80-х годах прошлого столетия в серии открытых ис-

следований было показано положительное влияние сульфасалазина на суставной синдром у больных реактивными артритами. Позже эти же данные были подтверждены в плацебо контролируемых исследованиях [11,17]. D.O. Clegg и соавт. опубликовали результаты лечения сульфасалазином 134 больных с реактивными артритами. Суточная доза препарата составляла 2,0 г, а продолжительность лечения - 36 нед. Авторы анализировали интенсивность болей в суставах, число болезненных и воспаленных суставов, глобальную активность болезни по оценке пациента и врача, а также показатели острой фазы воспаления. Действие препарата начиналось к концу первого месяца приема и продолжалось весь период лечения, при этом на терапию сульфасалазином ответило 62,3% больных и на плацебо - 47,7%..

В другом мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо - контролируемом испытании оценивали эффективность 2-3 г/сут сульфасалазина у больных реактивными артритами при 6-мес применении. Эффект оценивали по динамике интенсивности боли в периферических и крестцово-подвздошных суставах, числу воспаленных суставов, энтезопатий, экстраартикулярных проявлений и функциональной способности. Достоверные сдвиги в обеих группах отмечены со стороны таких показателей, как боль в периферических и крестцово-подвздошных суставах, число воспаленных суставов и СОЭ. К концу наблюдения полная ремиссия определена у 35% больных, принимавших сульфасалазин, и у 25% - плацебо, причем результаты лечения не были связаны с данными микробиологических и серологических исследований, наличием спондилита или антигена HLA-B27. При приеме сульфасалазина ремиссия наступала раньше, чем в группе сравнения (3,3 мес и 5,4 мес соответственно). Побочные явления на сульфасалазин были зарегистрированы в половине случаев. Наиболее часто встречались желудочно-кишечные и церебральные нарушения, кожные сыпи, умеренная лейкопения, явившиеся причиной прекращения лечения у 9 из 37 больных, принимавших сульфасалазин, и у 3 из 42 - плацебо.

Сульфасалазин нашел широкое применение в лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника, где он занимает лидирующее положение среди других медикаментозных препаратов. При неспецифическом язвенном колите и болезни Крона он активно подавляет воспалительный процесс в кишечнике и способен вызвать длительную ремиссию. Не меньшее значение препарат имеет и при воспалительном процессе в опорно-двигательном аппарате, ассоциированном с заболеваниями кишечника. При этой патологии сульфасалазин оказывает положительное влияние на симптоматику спондилита, уменьшая боль в позвоночнике и увеличивая его подвижность. Однако нет убедительных данных о том, что он способен предотвратить формирование синдесмофитов или замедлить их образование. Как и при других ССА, препарат более активен в отношении периферического артрита, чем воспалительного процесса в осевом скелете [36]. Однако оценка базисных противоревматических препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника затруднена, так как для последних не характерно прогрессирующее поражение суставов и позвоночника и возможно обратное развитие изменений в опорно-двигательном аппарате в течение нескольких недель без лечения или на фоне применения только средств локальной терапии.

Остается открытым вопрос: как долго следует проводить лечение сульфасалазином после наступления ремиссии заболевания, в том числе " стихания" воспалительного процесса в суставах и/или позвоночнике? M Dougados. и S.Chaussade полагают, что такую терапию при хронических воспалительных заболеваниях кишечника следует проводить еще в течение двух лет [14].

Таким образом, сульфасалазин является одним из многих лекарственных препаратов, терапевтическая активность которого при различных нозологических формах, составляющих группу ССА, представляется несомненной. Препарат обладает не только симптом-модифицирующим

действием, влияя на интенсивность боли и экссудативные явления в суставах, выраженность и продолжительность утренней скованности, но и болезнь-модифицирующим, что более отчетливо просматривается в отношении поражения периферических суставов, но не позвоночника. Его применение обосновано при быстро прогрессирующем течении заболеваний этой группы, персистирующей активности воспалительного процесса, торпидной к терапии НПВП,

нарастающей функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата. При периферической и ризомелической формах идиопатического АС, ПА, протекающего с умеренной активностью воспаления, и особенно при артропатиях, ассоциированных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, сульфасалазин является препаратом, которому следует отдавать предпочтение перед другими болезнь-модифицирующими средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В., Агабабова Э.Р., Шубин С.В. Место глюкокортикостероидов в терапии серонегативных спондилоартритов. Научно-практическая ревматология, 2001, 4, 48-55
2. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М., Литтерра, 2003
3. Чепелева С.Н., Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Контролируемая оценка эффективности сульфасалазина при анкилозирующем спондилоартрите. Научно-практич. ревматол., 2001, 4, 32-36
4. Altan L., Bingol U., Karakos Y. et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2001, 30, 255-259
5. Amor B. Data management in spondyloarthropathies. *Rheumatol. in Europe*, 1996, 25, 92-95
6. Amor B., Dougados M., Kahn M.A. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. North Am.*, 1995, 21, 117-126
7. Brandt J., Buss B., Sieper J., Braun J. Efficacy of treatment with sulphasalazine versus azathioprine in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, suppl. 59, 182-184
8. Braun J., Sieper J. Overview of the use of the anti-TNF agent infliximab in chronic inflammatory diseases. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2003, 3, 141-168
9. Calin A., Taugro J.D. *Spondylarthritides*. Oxford University Press, 1998
10. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulphasalazine and placebo for the treatment of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 2013-2020
11. Clegg D.O., Reda D.J., Weisman M.N. et al. Comparison of sulphasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative study. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 2021-2027
12. Clegg L.J., Reda D.J., Abdellatif M. Comparison of sulphasalazine for the treatment and placebo of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 2325-2329
13. Combe B., Goupille P., Kuntz J.L. et al. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 664-668
14. Dougados M., Chaussade S. Treatment of inflammatory bowel disease-related arthropathies. *Rheumatol. in Europe*, 1997, 26, 1, 27-30
15. Dougados M., Dijrmans B., Khan M. et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, suppl. III, 40-50
16. Dougados M., Revel M., Khan M. Spondyloarthropathy treatment: progress in medical treatment, physical therapy and rehabilitation. *Baillares Clin. Rheumatol.*, 1998, 12, 717-736
17. Dougados M., van der Linden S., Leirisalo-Repo M. et al. Sulphasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 618-627
18. Egsmose C., Hansen T., Andersen L.S. et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 32-36
19. Ferraz M.B., Tugwell P., Goldsmith C.H., Atra E. Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 1482-1486
20. Fraser S.M., Hopkins R., Hunter J.A. et al. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 923-925
21. Fuchs H.A. Use of sulphasalazine in rheumatic diseases. *Bull. Rheum. Dis.*, 1997, 46, 3
22. Gladman D.D. Effectiveness of psoriatic arthritis. *Sem. Arthr. Rheum.*, 2003, 33, 1, 29-37
23. Goedkoop A.Y., Kraan M.C., Teunissen M.B.M. et al. Early effects of tumor necrosis factor a blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 769-773
24. Gran J. T., Husby G. Clinical, epidemiologic, and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998, 10, 292-298
25. Gupta A.K., Grober J.S., Hamilton T.A. et al. Sulphasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind placebo controlled trial. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 894-898
26. Hanauser S.B., Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf.*, 1991, 6, 192-219
27. Jones G., Crotty M., Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, 3, CD000212.
28. Kahn V.V. Ankylosing spondylitis - the history of medical therapies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20, suppl. 28, 3-5.
29. Kohler L., Kuipers J.G., Zeidler H. Managing seronegative spondylarthritides. *Rheumatol.*, 2000, 39, 360-368
30. McGonagle D., Khan M.A., Mazzo-Ortega H. et al. Enthesitis in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1999, 11, 4, 244-250
31. Mease P. TNF α therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 755-758
32. Peppercorn M.A. Sulphasalazine: pharmacology, clinical use, toxicity and related new drug development. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 377-386
33. Rahman P., Gladman D.D., Thorne J.C. et al. The use of sulphasalazine in psoriatic arthritis: a clinical experience. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 1957-1961
34. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing: an overview. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, suppl. III, 8-18.
35. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al. A comparison of cyclosporine, sulphasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 10, 2274-2282
36. Taggard A.J., Gardiner P.V., McEwoy F.M. et al. Which is the active moiety of sulphasalazine in ankylosing spondylitis? *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 1400-1405
37. Veale D.J., FitzGerald O. Psoriatic arthritis - pathogenesis and epidemiology. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20, 6, suppl. 28, 27-33
38. Ward M.M., Kuzis S. Treatment used by patients with ankylosing spondylitis: comparison with treatment preferences of rheumatologists. *J. Clin. Rheumatol.*, 1999, 5, 1-8
39. Wolf R., Ruocco V. Triggered psoriasis. *Rheumatology*, 1997, Malta, 1997