

Обзоры

К.А. Касумова, А.М. Сатыбалдыев, А.В. Смирнов
Остеопороз и остеопоротические переломы у пациентов, заболевших ревматоидным артритом в пожилом возрасте60

Т.Л. Тихонова, И.Е. Широкова, Т.М. Решетняк
Антифосфолипидные антитела и наследственные тромбофилии66

Педиатрическая ревматология

Т.А. Шелепина, Н.Н. Кузьмина
Комплексное функциональное лечение ювенильных артритов в детском ревматологическом стационаре74

С.О. Салугина, Л.А. Катаргина, А.В. Старикова
Ревматические заболевания и поражение глаз у детей78

Проблемы безопасности противоревматической терапии

М.Д. Евсикова, Ю.В. Муравьев
Метотрексатная язва слизистой языка, длительно имитировавшая злокачественную82

Б.П. Шох, Н.В. Муравьева, Ю.В. Муравьев
Необычные неблагоприятные реакции в период лечения нимесулидом84

Наблюдения из практики

Р.Т. Алекперов, Н.Г. Гусева
Внутривенный иммуноглобулин в программной интенсивной терапии фиброзирующего альвеолита у больной системной склеродермией86

О.А. Логвиненко, В.И. Васильев, Ю.В. Грачев, В.А. Насонова
Саркоидоз с поражением слюнных желез и тройничного нерва90

Т.И. Злобина, Н.В. Осипок, А.И. Якубович, А.Н. Калягин, А.В. Янышева, Э.Н. Скворцова
Саркома Капоши, ассоциированная с гранулематозом Вегенера92

Отечественные ревматологические школы

В.М. Остапенко
Из истории изучения системной красной волчанки (Вклад Е.М. Тареева и его клинической школы)94

Искусство и ревматология

Л.И. Дворецкий
Последние мазки Огюста Ренуара98

Хроника

Т.М. Решетняк
Новые аспекты изучения антифосфолипидного синдрома (по материалам 10-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам)102

Юбилей

Эльза Романовна Агабабова108
Василий Кондратьевич Игнатьев110

Международные и Российские мероприятия в 2004 году111

Reviews

K.A. Kasumova, A.M. Satybaldiev, A.V. Smirnov
Osteoporosis and osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis patients with disease onset at an elderly age60

T.L. Tichonova, I.E. Shirokova, T.M. Reshetnyak
Antiphospholipid antibodies and hereditary thrombophilia66

Pediatric rheumatology

T.A. Shelepina, N.N. Kusmina
Complex functional treatment of juvenile arthritis in pediatric rheumatological department.74

S.O. Salugina, L.A. Katargina, A.V. Starikova
Rheumatological diseases and eyes lesions in children.78

Antirheumatic therapy safety problems

M.D. Eysikova, Y.V. Muravyov
Methotrexate induced lingual mucosa ulcer imitated a malignancy for a long time.82

B.P. Shoch, N.V. Muravyova, Y.V. Muravyov
Unusual adverse events revealed during treatment with nimesulide.84

Case reports

R.T. Alekperov, N.G. Guseva
Intravenous immunoglobulin for intensive therapy of fibrosing alveolitis in a patient with systemic sclerosis86

O.A. Logvinenko, V.I. Vasiljev, Y.V. Grachev, V.A. Nasonova
Sarkoidosis with salivary glands and trigeminal lesion90

T.I. Zlobina, N.V. Osipok, A.I. Yakubovich, A.N. Kalyagin, A.V. Yanyшева, E.N. Skvortsova
Kaposi's sarcoma associated with Wegener's granulomatosis.92

Native Rheumatological schools

V.M. Ostapenko
From history of systemic lupus erythematosus study (Contribution of E.M. Tareev and his clinical school)94

Art and rheumatology

L.I. Dvoretzky
Ogust Renuar last dabs98

Current events

T.M. Reshetnyak
New aspects of study of antiphospholipid syndrome (after materials of 10 th International congress on antopholipid antibodies)102

Jubilees

Elza Romanovna Agababova108
Vasily Kondratyevich Ignatyev110

International and Russian activities in 2004.111

ВОЗМОЖНОСТИ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ГАСТРОПАТИЯХ ПРЕПАРАТОМ ДЕ-НОЛ

А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, С.Г. Раденска-Лоповок
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность препарата Де-Нол при НПВП-индуцированных гастропатиях.
Материал и методы. 45 б-х с РЗ, принимающих НПВП, у которых при ЭГДС были выявлены язвы желудка и/или ДПК размером до 1 см или множественные (более 10) эрозии желудка (МЭР). Б-ые группы 1 рандомизированно получали Де-Нол 240 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 2 г/сут. и фуросолидон 400 мг/сут. (подгруппа 1а) или Де-Нол 240 мг 2 раза в сутки как монотерапию (подгруппа 1б). Б-ые группы 2 принимали ранитидин 150 мг 2 раза в сутки. Демографические показатели в группах, нозологический состав б-ых, терапия основного заболевания и структура изменений ЖКТ статистически не различались. Преобладали больные РА женщины старшего возраста с язвами желудка. НР выявлен у 73,3% и 90% б-х. Жалобы на диспепсию и изжогу предъявляли 90% и 93,3% соответственно. Эффективность терапии оценивалась через 4 нед. Профилактический эффект оценивался через 2 мес после успешного лечебного курса. Для профилактики препараты были использованы в дозе, составляющей 1/2 лечебной.
Результаты. 3 б-ых из группы 1 и 1 из группы 2 выбыли из-под наблюдения. 1 б-ая из группы 1 прекратила прием Де-Нол досрочно из-за нежелательного эффекта (диарея). Заживление язв и эрозий было достигнуто у 22 из 26 б-х группы 1 (84,6%) и у 7 из 14 (50,0%) группы 2 ($p = 0,036$, χ^2). Жалобы со стороны органов ЖКТ после курса терапии сохранялись у 4-х б-ых группы 1 (15,4%) и 9 больных группы 2 (64,3%) ($p = 0,003$, χ^2). Нежелательные эффекты были у 3-х б-ых на фоне приема Де-Нол (у 2-х - диарея, у 1-й - метеоризм). Результаты антихеликобактерной терапии были оценены у 7 б-ых группы 1а, эрадикация была достигнута лишь у 3-х. Противоязвенный эффект в подгруппах 1а и 1б не отличался (88,8% и 82,4% соответственно, $p = 0,732$). В подгруппе 1б НР был выявлен у 12 из 20 б-ых (60,0%). Противоязвенная терапия была эффективна у 6 из 7 НР - негативных б-ых (85,7%) и у 8 из 10 из НР - позитивных б-ых (80%), $p = 0,841$. Профилактический эффект препаратов был оценен у 15 б-ых группы 1 и 5 б-ых группы 2. Число рецидивов составило 13,3% и 20,0% соответственно.
Заключение. Де-Нол эффективен при НПВП-индуцированных гастропатиях, при этом его действие не связано с влиянием на НР.
Ключевые слова: ревматические заболевания, НПВП-индуцированная гастропатия, гастропротекция, Де-Нол

Лечение и профилактика НПВП-индуцированных гастропатий остаются актуальной проблемой, с которой практический врач-ревматолог постоянно сталкивается в своей клинической работе.

Выбор препаратов для терапии данной патологии определяется особенностями ее патогенеза. Ключевым моментом развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ на фоне приема НПВП является пептическое повреждение слизистой оболочки, опосредованное нарушением слизисто-бикарбонатного барьера и уменьшением устойчивости эпителиоцитов к воздействию факторов агрессии. Снижение защитного потенциала слизистой возникает вследствие специфического метаболического воздействия НПВП, важнейшим элементом которого является блокада ЦОГ-1 и локального синтеза структурных простагландинов (ПГ) [4]. В соответствии с данной концепцией существуют два основных пути медикаментозной терапии НПВП-индуцированных гастропатий. Первый путь связан с подавлением синтеза соляной кислоты - основного фактора агрессии и определяет возможность использования антисекреторных препаратов. При этом, чем более выраженное и стойкое подавление желудочной секреции будет достигнуто, тем лучший эффект будут оказывать препараты данного класса. Клиническая практика подтверждает эти предположения. Среди различных групп антисекреторных препаратов эффективность в отношении лечения и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий возрастает следую-

щим образом: селективные блокаторы М1-холинорецепторов < блокаторы H2 рецепторов гистамина (H2-блокаторы) < ингибиторы протонной помпы (ИПП). Использование препаратов первой группы (главным представителем которой является пирензепин) представляет скорее исторический интерес. В то же время ИПП по праву считаются препаратами выбора для лечения и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий и широко используются с этой целью во многих странах мира. Принципиально важно, что ИПП быстро купируют возникающие на фоне приема НПВП диспепсические явления и симптомы, связанные с гастроэзофагальным рефлюксом (ГЭР), хорошо переносятся и имеют удобную схему применения. Однако, как показывают данные последних исследований, противоязвенное действие ИПП существенно выше при высоком или нормальном уровне желудочной секреции (но не при пониженном), а также у больных, инфицированных *H. pylori*. Нежелательным эффектом антисекреторных препаратов, больше свойственным H2-блокаторам, является быстрое развитие рецидива эрозивно-язвенных изменений при прекращении терапии (синдром "отмены" или "рикошета").

Второе направление в лечении и профилактике НПВП-индуцированных гастропатий связано с восстановлением защитного потенциала слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (гастропротекция). Важнейшим фактором естественной регуляции данного процесса является синтез структурных ПГ, поэтому в качестве гастропротекторов используются лекарственные средства, либо обладающие свойствами ПГ (синтетические ПГ), либо усиливающие их синтез

эпителиоцитами (сукралфат, комплексные антацидные препараты, соли висмута). Классическим гастропротектором является мизопростол, синтетический аналог ПГЕ₂. Этот препарат обладает высокой эффективностью при НПВП-индуцированных гастропатиях и оказывается основным "соперником" ИПП. Гастропротекторы, которые, по сути, являются непрямыми антагонистами блокаторов ЦОГ-1, имеют ряд преимуществ перед ИПП: их действие не зависит от уровня желудочной секреции и инфицированности *H. pylori*, отсутствуют синдром "рикошета" и нежелательные эффекты, связанные со значительным и длительным снижением синтеза соляной кислоты (особенно у пациентов с исходно низким уровнем желудочной секреции).

Ряд исследований показали хороший эффект мизопростала при НПВП-индуцированных гастропатиях, сопоставимый с ИПП, как для лечения, так и профилактики этой патологии [7,8]. Было показано также, что мизопростол более эффективен, нежели ИПП, у больных, не инфицированных *H. pylori* [6]. Мизопростол широко используется как лечебное и профилактическое средство (в т.ч. в составе комбинированных препаратов, содержащих НПВП и мизопростол) при патологии ЖКТ, связанной с приемом лекарственных препаратов. В ряде стран (в частности, США и Канаде) он рассматривается как препарат выбора при НПВП-индуцированных гастропатиях.

В то же время мизопростол имеет ряд серьезных недостатков, ограничивающих его использование. Этот препарат достоверно чаще по сравнению с другими противоязвенными средствами вызывает развитие нежелательных эффектов – прежде всего, диспепсии и диареи. Мизопростол существенно менее эффективен, чем антисекреторные препараты, в отношении купирования субъективных симптомов со стороны органов ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП. Определенные неудобства создает схема приема мизопростала – так, по классическим представлениям лечение эрозивно-язвенных изменений требует 4-х кратного приема препарата в течение суток.

В нашей стране, по-видимому, из-за указанных выше причин мизопростол используется в клинической практике весьма ограниченно. При этом следует отметить, что данный препарат давно зарегистрирован в России для использования во взрослой врачебной практике и имеется в аптечной сети.

Поиск новых гастропротективных лекарственных средств при НПВП-индуцированных гастропатиях представляется весьма актуальной задачей. Большой интерес в этом плане вызывает широко известный российским врачам и пациентам противоязвенный препарат Де-Нол (коллоидный субцитрат висмута, КСВ). Де-Нол в течение длительного времени используется в мировой и российской медицинской практике как эффективное средство для лечения эрозивно-язвенных изменений слизистой верхних отделов ЖКТ. В настоящее время он наиболее часто является центральным компонентом в составе многих классических схем антихеликобактерной терапии. Известно также, что КСВ достаточно эффективен в качестве монотерапии при лечении язвенной болезни и хронического гастрита [1].

Очень важно, что Де-Нол купирует диспепсические симптомы. КСВ улучшает репаративные свойства микроциркуляции слизистой оболочки, обладает свойствами образовывать защитную пленку на поверхности эрозированных участков и усиливает синтез эндогенных ПГ, т.е. оказывает выраженный гастропротективный эффект. Все указанные выше свойства данного препарата позволяют обсуждать возможность его использования при НПВП-индуцированных гастропатиях.

Цель исследования

Оценить эффективность препарата Де-Нол при НПВП-индуцированных гастропатиях у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Задачи:

1. Определить эффективность Де-Нол (240 мг 2 раза в сут) при НПВП-индуцированных язвах и множественных эрозиях у больных с РЗ в качестве как монотерапии, так и в сочетании с антибактериальными, антихеликобактерными (АХ) препаратами (комбинация амоксициллина и фуразолидона в течение 7 дней) по сравнению с ранитидином (150 мг 2 раза в сут) на фоне продолжения приема НПВП.

2. Оценить переносимость Де-Нол у больных с РА с эрозивно-язвенными изменениями слизистой верхних отделов ЖКТ и зависимость эффективности противоязвенной терапии от инфицированности *H. pylori*.

3. Оценить эффективность Де-Нол (120 мг 2 раза в сут) в качестве средства для кратковременной профилактики рецидивов НПВП-индуцированных гастропатий по сравнению с ранитидином (150 мг в сут) на фоне продолжения приема НПВП.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 45 больных с РЗ, длительно (не менее 6 мес.) принимающих НПВП, у которых при ЭГДС были выявлены язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), или множественные (более 10) эрозии слизистой желудка (МЭР). Критериями исключения являлись: анамнестические данные о наличии аллергических реакций на изучаемые препараты; тяжелая сопутствующая патология и выраженная функциональная недостаточность, связанная с основным заболеванием; наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы; размер язв более 1,0 см.

При исходной ЭГДС оценивалась инфицированность больных *H. pylori*. Наличие этого микроорганизма определялось по данным гистологического исследования биоптата слизистой антрального отдела и тела желудка и результатам уреазного теста (CLO-тест).

В соответствии с целями исследования больные были рандомизированно включены в две группы. На первом этапе исследования больные группы 1 получали Де-Нол 240 мг 2 раза в сутки в сочетании с амоксициллином 2 г/сут и фуразолидоном 400 мг/сут (подгруппа 1а) или Де-Нол 240 мг 2 раза в сут как монотерапию (подгруппа 1б). Больные группы 2 принимали ранитидин 150 мг 2 раза в сут. Рандомизация достигалась последовательным включением больных в исследуемые группы. Число больных в подгруппах 1а и 1б оказалось неодинаковым (10 и 20 соответственно). Это связано со схемой назначения лекарственных препаратов: Де-Нол назначался больным группы 1 как противоязвенная терапия сразу же после выявления язв или МЭР, АХ – препараты назначались после подтверждения наличия в слизистой желудка *H. pylori* гистологическим исследованием биоптатов слизистой (через 4-5 дней). 5 больных, исходно рандомизированных в группу 1а и получавших Де-Нол, в дальнейшем по различным причинам отказались от приема амоксициллина и фуразолидона и, соответственно, вошли в подгруппу 1б.

Статистическая значимость различий по указанным параметрам оценивалась при помощи точного теста Фишера и t-критерия Стьюдента.

Демографические показатели и нозологическая принадлежность больных в исследуемых группах представлены в таблице 1. Видно, что в исследуемых группах преобладали больные РА женщины старшего возраста. Курающих было мало. Наличие язвенного анамнеза отмечалось у большинства больных группы 1 и у 1/3 больных группы 2.

Характер противоревматической терапии в исследуемых группах представлен в таблице 2. Статистически значимых отличий по принимаемым препаратам и средним суточным дозам отмечено не было. Из НПВП подавляющее большинство больных принимали диклофенак натрия (83,3% и 80,0% соответственно), при этом средние суточные дозы препарата статистически не различались.

Статистически значимого различия в структуре патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов групп 1 и 2 отмечено

Таблица 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Группы	1 (n=30)	2 (n=15)	p
Пол (м : ж)	4 : 26	1 : 14	0,651
Возраст, лет	54,8±10,1	60,4±9,04	0,303
Диагнозы (число больных)	РА (21), ОА (7), Подагра (2)	РА (8), ОА (3), СКВ (1), СКВ (2), Подагра (1)	
Курение, %	6,7	14,3	0,352
Наличие язвенного анамнеза, %	66,7	33,3	0,034

Таблица 2

ХАРАКТЕР ТЕРАПИИ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Основные препараты	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=15)	p
НПВП, (число больных)	Диклофенак (25), нимесулид (3), пироксикам (1), мелоксикам (1)	Диклофенак (12), индометацин (1), нимесулид (1), мелоксикам (1)	
Средняя доза диклофенака, мг/сут	132,6±51,9	125,0±33,7	0,294
Прием ГК, %	33,3	53,3	0,197
Средняя доза ГК (мг/сут в эквиваленте преднизолона)	13,0±7,5	9,7±4,7	0,077
Прием цитотоксических препаратов, %	30,0	35,7	0,453

но не было (таблица 3), преобладали язвы желудка. Язвы ДПК были обнаружены существенно реже. Средний размер язв и частота выявления *H. pylori* в двух группах больных были сопоставимы.

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ У БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Патология (число больных)	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=15)
МЭ слизистой желудка	5	3
Язвы желудка	15	8
Язвы ДПК	5	3
Сочетание язв желудка и ДПК	5	1
Средний размер язв, мм	5,9±1,7	6,4±1,2
Наличие <i>H. pylori</i> , %	73,3	90,0

Подавляющее большинство больных обеих групп предъявляли различные жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ (90% и 93,3% соответственно). Боли в эпигастриальной области отмечались у 73,3% и 80%, изжога у 43,3% и 63,3%, тошнота у 30% и 40%, ощущение тяжести после еды в верхней части живота у 40% и 53,3% соответственно.

Эффективность терапии была оценена по данным эндоскопического контроля через 4 недели. Была также изучена динамика жалоб больных и *H. pylori* - статуса (только у больных группы 1, получавших АХ - терапию).

На втором этапе лечения была оценена сравнительная эффективность КСВ в дозе 240 мг/сут и ранитидина 150 мг/сут для кратковременной профилактики рецидивов язв и эрозий слизистой на фоне продолжения приема НПВП. Профилактическая доза препаратов (составляющая 1/2 от лечебной) была назначена тем больным, у которых на первом этапе исследования было достигнуто рубцевание язв и эпителизация МЭР. Эффективность профилактики оценивалась по частоте выявления патологии верхних отделов ЖКТ через два месяца после окончания успешного курса противоязвенной терапии.

Результаты

1. Лечебный эффект. Трое больных из группы 1 (1 перенесла ОНМК, 2 - не явились на прием в контрольные сроки) и 1 больная из группы 2 (не явилась в контрольный срок) выбыли из-под наблюдения. 1 больная из группы 1 прекратила прием Де-Нол досрочно из-за нежелательного эффекта (диарея). Рубцевание язв и эпителизация эрозий была достигнута у 22 из 26 больных группы 1 (84,6%), эффект отсутствовал у 4 больных с язвами желудка. В группе 2 терапия оказалась эффективной у 7 из 14 больных (50,0%), при этом эффект отсутствовал у 4-х пациентов с язвами желудка, у 2-х с МЭР, и у 1-й с язвой ДПК (рис. 1). Разница между исследуемыми группами по эффективности противоязвенного лечения была статистически достоверной ($p = 0,036$, оценено по χ^2). Небольшие размеры исследуемых групп не позволили оценить эффективность препаратов при отдельных видах патологии ЖКТ.

Жалобы со стороны органов ЖКТ после 4-х недельного курса терапии сохранялись у 4-х больных группы 1 (15,4%) и 9 больных группы 2 (64,3%) (рис. 2). Разница в эффективности препаратов в отношении купирования жалоб была статистически достоверна ($p = 0,003$, оценено по χ^2). Нежелательные эффекты были отмечены у 3-х больных на фоне приема Де-Нол (у 2-х - диарея, у 1-й - метеоризм), при этом, как указывалось выше, у одной больной это явилось причиной досрочного прекращения терапии. У 1 больного на фоне приема Де-Нол и антибиотиков отмечалось стойкое изменение окраски мочи, которое заставило пациента прекратить прием АХ - препаратов. На фоне ранитидина у одной больной возник эпизод кожных высыпаний, потребовавший назначения антигистаминных препаратов.

Эффективность эрадикации *H. pylori* (по данным гистологического исследования биоптатов слизистой желудка и СЛО-тесту) была оценена у 7 из 10 больных подгруппы 1а, т.к. 1 пациентка выбыла из-под наблюдения, 1 больной прекратил прием АХ - препаратов, у 1 больной не удалось провести повторную биопсию из-за технических затруднений. Эрадикация была достигнута лишь у 3-х больных (отсутствие *H. pylori* в биоптате слизистой антрального отдела и тела желудка и отрицательный СЛО-тест). У 4-х пациентов *H. pylori* обнаруживался в биоптате слизистой при отрицательном СЛО-тесте. Противоязвенная терапия

Рисунок 1
РУБЦЕВАНИЕ ЯЗВ И ЭПИТЕЛИЗАЦИЯ ЭРОЗИЙ

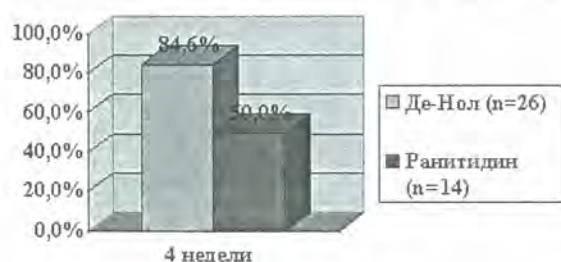
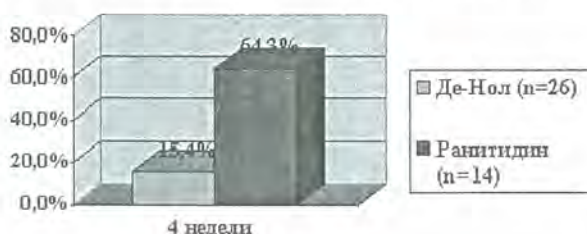


Рисунок 2
СОХРАНЕНИЕ ДИСПЕПСИИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ



оказалась эффективной у 8 из 9 больных (88,8%) этой подгруппы.

В подгруппе 1b Н. pylori был выявлен у 12 из 20 больных (60,0%). Противоязвенная терапия была эффективна у 6 из 7 Н. pylori - негативных больных (85,7%) и у 8 из 10 из Н. pylori - позитивных больных (80%), $p = 0,841$. Суммарный эффект монотерапии КСВ составил 82,4%.

Таким образом, противоязвенный эффект в подгруппах 1a и 1b практически не отличался (88,8% и 82,4% соответственно, $p = 0,732$).

2. Профилактический эффект.

Профилактический эффект оценивался у больных групп 1 и 2, у которых было достигнуто рубцевание язв и эпителизация эрозий на первом этапе исследования. Он был оценен у 15 из 22 больных группы 1 (2 больных, у которых отмечалось развитие нежелательных эффектов на фоне лечения, отказались от дальнейшего приема препарата, 5 выбыли из-под наблюдения) и 5 из 7 больных группы 2 (2 больных также выбыли из-под наблюдения). Рецидивы НПВП-индуцированных гастропатий были отмечены у 2 больных группы 1 (13,3%) - эрозии слизистой желудка и 1 больной группы 2 (20,0%) - язва желудка. Небольшие размеры исследуемых групп не позволили оценить статистическую значимость подобного различия.

Обсуждение

Полученные данные позволяют говорить о наличии хорошего терапевтического эффекта КСВ (Де-Нол) при НПВП-индуцированных гастропатиях. Лечебное действие этого препарата в дозе 480 мг/сут в отношении рубцевания язв и эпителизации эрозий, а также купирования основных жалоб, оказалось достоверно выше по сравнению с ранитидином в дозе 300 мг/сут. При этом необходимо отметить, что в группе 1 имелось большее число больных с сочетанными язвами желудка и ДПК, т.е. с более выраженными изменениями со стороны верхних отделов ЖКТ, по сравнению с группой 2. В то же время следует уточнить, что в исследование включались только пациенты с эрозиями или небольшими (не более 1 см) язвами. Это оправдывается тем, что именно поверхностные дефекты слизистой антрального отдела желудка (эрозии и поверхностные язвы) встречаются наиболее часто среди НПВП - ассоциирован-

ной патологии верхних отделов ЖКТ. Возможно, выбор таковой патологии как цели терапевтического воздействия мог предопределить столь высокий лечебный эффект КСВ. Все случаи неэффективности терапии КСВ были отмечены у больных с язвами желудка, которые, как показывает клиническая практика, более рефрактерны к терапии любыми группами противоязвенных препаратов, в т.ч. ИПП.

По ряду параметров исследуемые группы различались: так, у больных группы 2 реже имелся язвенный анамнез, и они чаще принимали ГК (в относительно более низких дозах, чем больные группы 1). Однако едва ли эти отличия могли существенно повлиять на результаты лечения.

Относительно низкая эффективность ранитидина, отмеченная в настоящем исследовании, представляется закономерной. Известно, что H2-блокаторы в стандартных дозах уже не рассматриваются как действенное средство при НПВП-индуцированных язвах и эрозиях, если патология локализована в желудке [4]. Однако ранитидин (вероятно, в силу экономических причин) до настоящего времени широко используется в России для лечения и профилактики этой патологии, что определило выбор данного препарата в качестве контроля.

В отечественной и зарубежной литературе имеется весьма ограниченное количество данных о возможности применения КСВ при патологии ЖКТ, ассоциированной с приемом НПВП. Пожалуй, наиболее известным исследованием, в котором КСВ использовался при НПВП-индуцированных гастропатиях, является классическая работа F. Chan [6]. Она посвящена изучению эффективности эрадикации Н. pylori для профилактики развития эрозий и язв у больных, получающих НПВП. Главным компонентом терапевтической схемы, использованной в исследовании, являлся КСВ. Использование этого препарата стало предметом критики. Так, по мнению С. Hawkey, нельзя исключить, что именно применение КСВ, а не достижение эрадикации Н. pylori, могло предопределить уменьшение риска развития гастропатий, т.к. КСВ должен рассматриваться как эффективный гастропротектор.

Гипотезу о наличии у КСВ гастропротективных свойств подтверждают данные И.В. Маева и сотр. [3]. В их исследовании было показано, что использование КСВ при НПВП-индуцированных гастропатиях существенно ускоряет процессы заживления эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ.

Согласно полученным нами результатам, лечебное действие КСВ было одинаковым как при использовании его в качестве монотерапии, так и в комбинации с АХ - препаратами. Принципиально важно, что его эффект не зависел от инфицированности больных Н. pylori. Эти данные позволяют предположить, что эффективность Де-Нол, вероятно, связана с его гастропротективным действием, обусловленным усилением локального синтеза эндогенных ПГ, и не зависит от антихеликобактерного эффекта.

Переносимость Де-Нол в целом может оцениваться как хорошая. Нежелательные эффекты возникли у небольшого количества пациентов, при этом лишь у одной они явились причиной прерывания терапии. Безопасность КСВ, связанная с практическим отсутствием системного влияния на организм человека, представляется одним из важнейших достоинств этого препарата.

Соблюдение выбранного режима эрадикационной терапии вызвало определенные затруднения, что прежде всего было связано, вероятно, с ее сложностью для больных с РЗ (требовался ежедневный прием дополнительных 16 таблеток кроме комплекса препаратов для лечения основного заболевания). Лишь небольшое количество больных (10) согласилось принимать АХ - антибиотики. Эффективность использованной схемы эрадикационной терапии оказалась невысокой, однако реальная оценка ее не может считаться адекватной при столь небольших размерах исследуемой группы.

Вообще, целесообразность проведения эрадикации Н. pylori при НПВП-индуцированных гастропатиях является

спорным вопросом. По современным представлениям, наличие язвы или МЭ эрозий желудка или ДПК, возникших на фоне приема НПВП, не является прямым показанием для проведения антихеликобактерной терапии даже в том случае, если инфицированность пациента этим микроорганизмом была подтверждена [2].

В течение 2-х месяцев наблюдения рецидивы НПВП-индуцированных гастропатий возникли лишь у двух больных из группы 1. Хотя небольшое количество больных в группе сравнения не позволяет оценить статистическую значимость отличия в частоте рецидивов в группах 1 и 2, тем не менее эффективность КСВ для кратковременной профилактики НПВП-индуцированных гастропатий не вызывает сомнения. Полученные данные подтверждают наличие у этого препарата гастропротективного эффекта, не зависящего от антихеликобактерного действия, т.к. отсутствие рецидивов отмечалось у многих больных, которым эра-

дикация *H. pylori* или не проводилась, или не была достигнута в процессе комплексной терапии.

Кратковременная гастропротективная терапия КСВ может иметь большое практическое значение для профилактики НПВП-индуцированных гастропатий в ситуациях, когда требуется проведение активного противоревматического лечения у пациентов с серьезными факторами риска развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ. Например, такой ситуацией может являться период обострения основного РЗ, когда проводится активная терапия с использованием агрессивных методов, включающих применение мегадоз ГК или цитотоксических препаратов, требуется увеличение дозы НПВП и ГК, назначаются новые лекарственные средства.

В заключение можно сделать вывод, что КСВ (Де-Нол) может рассматриваться как препарат выбора для проведения гастропротективной терапии и кратковременной профилактики НПВП-индуцированных гастропатий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков В.А. Коллоидный субцитрат висмута: его свойства как основа для применения в гастроэнтерологии. *Росс. ж. гастроэнтер. гепатол. колопроктол.*, 2003, 3 (19), 30-35
2. Каратеев А.Е. *Helicobacter pylori* и НПВП-индуцированные гастропатии: современные аспекты проблемы. *Фарматека*, 2003, 3, 47-51
3. Маев И.В., Выючкова Е.С., Стасеева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии НПВП - гастропатий. *Росс. ж. гастроэнтер. гепатол. колопроктол.*, 2003, 3 (19), 30-35
4. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. мед.*, 2000, 3, 4-10 (Часть 1). *Клин. мед.*, 2000, 4, 4-9 (Часть 2)
5. Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcer. *Lancet*, 1997, 350, 975-979
6. Graham D., Agrawal N., Campbell D. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 169-175
7. Hawkey C., Karrasch J., Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 727-734
8. Silverstein F. New strategies for prevention of serious upper GI complications from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. *New Stand. Arthr. Care*, 1996, 5, 2-6.

Поступила 20.12.03

Abstract

A.E. Karateev, E.L. Nasonov, S.G. Radenska-Lopovok

New possibilities of gastroprotective therapy in NSAID-induced gastropathies with De-Nol

Objective. To assess efficacy of De-Nol in NSAID-induced gastropathies.

Material and Methods. 45 pts with rheumatic diseases taking NSAID with gastric and/or duodenal ulcer up to 1 cm of size or multiple (>10) gastric erosions (MGE) confirmed with endoscopy were included. They were randomized to receive De-Nol 240 mg twice a day with amoxicillin 2 g/day and furosolidon 400 mg/day (subgroup 1a) or De-Nol 240 mg twice a day as monotherapy (subgroup 1b). Group 2 patients were treated with ranitidine 150 mg twice a day. Demographic parameters, nosological structure, treatment of the main disease and gastrointestinal changes structure in these groups did not significantly differ. Elderly women with rheumatoid arthritis and gastric ulcer were prevalent. HP was revealed in 73,3% and 90% of pts. Dyspepsia and heartburn were present in 90% and 93,3% respectively. Therapy efficacy was assessed after 4 weeks. Preventive effect was assessed in 2 months after the successful treatment course. Preventive doses of the drugs were equivalent to 7 of treatment doses.

Results. 3 pts from group 1 and 1 pt from group 2 were lost to follow up. 1 pt from group 1 stopped De-Nol prematurely because of adverse event (diarrhea). Ulcer and erosion healing was achieved in 22 from 26 pts of group 1 (86,6%) and from 7 from 14 pts of group 2 (50%), $p=0,036$. After the course of therapy remained in 4 pts of group 1 (15,4%) and 9 pts of group 2 (64,3%), $p=0,003$. 3 pts receiving De-Nol had adverse events (2 - diarrhea, 1 - wind). Anti-helicobacter effect was assessed in 7 pts of subgroup 1a. Eradication was achieved only in 3. Antiulcer effect in subgroup 1a and 1b did not differ (88,8% and 82,4% respectively, $p=0,732$). HP was present in 12 from 20 pts (60%) of subgroup 1b. Antiulcer therapy was effective in 6 from 7 of HP-negative (85,7%) and in 8 from 10 of HP positive (80%) pts, $p=0,841$. Preventive effect was assessed in 15 pts of group 1 and 5 pts of group 2. Relapse frequency was 13,3% and 20% respectively.

Conclusion. De-Nol is effective in NSAID-induced gastropathies and its effect does not depend on HP.

Key words: rheumatic diseases, NSAID-induced gastropathies, gastroprotection, De-Nol

ЦЕЛЕБРЕКС В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Е.Л. Насонов
Кафедра ревматологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Резюме

Приведены литературные сведения о безопасности ЦОГ-2 селективных НПВП в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, в том числе и результаты Российского клинико-эндоскопического исследования эффективности и переносимости целебрекса при ОА. Целебрекс назначался больным, имеющим факторы риска развития побочных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Приведены результаты многомесячного лечения проспективно наблюдающихся групп больных с ОА (170 чел) и РА (75 чел). Показано, что при высокой эффективности целебрекса - около 90% "ответчиков", препарат хорошо переносится независимо от возраста, длительности лечения и суточной дозы. При ЭГДС-контроле язвообразование отмечено у 4% больных ОА, имеющих отягощенный язвенный анамнез, и у 2,4% больных РА.

Ключевые слова: целебрекс, ревматоидный артрит, остеоартроз, факторы риска осложнений

Заболевания суставов и позвоночника - наиболее частая причина обращения к врачу во всем мире [1]. Увеличение продолжительности жизни населения, улучшение питания, научно-технический прогресс привели к увеличению числа лиц, страдающих дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, и росту потребности в обезболивающей и противовоспалительной терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - наиболее часто употребляемые средства для облегчения боли, уменьшения явлений воспаления, лечения простудных и лихорадочных состояний. НПВП широко используются во многих областях медицины (травматология, гинекология, хирургия, заболевания ЛОР-органов и др.), где они применяются обычно в течение короткого периода - дни, недели. Больные с ревматическими заболеваниями нередко вынуждены принимать НПВП длительно - месяцы и даже годы. Естественно, что вопросы безопасности такой терапии не могут не волновать врача. Известный факт, что механизм действия "классических" НПВП - подавление синтеза обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ), предполагает, что эти препараты при наличии противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего эффекта не могут не вызывать побочных реакций [2]. При поступлении НПВП в организм они в наибольшей концентрации скапливаются в зоне воспаления, в тканях почек, печени, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), костном мозге, бронхах. Именно в этих органах наиболее часто проявляются побочные эффекты НПВП. Кроме того, классические НПВП нарушают агрегацию тромбоцитов, способствуя повышенной кровоточивости. Наиболее частыми нежелательными реакциями НПВП являются повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ (у 30% больных, получающих НПВП) [4], хотя могут развиваться и поражение пищевода, энтеропатии, коллопатии. Особую тревогу врачей должен вызывать тот факт, что у 50-80% больных отсутствуют симптомы изъязвления слизистой желудка в связи с хорошим анальгетическим эффектом этих препаратов (рис.1) [5,6]. "Классические" НПВП облигатно повреждают интерстиций почек: из-

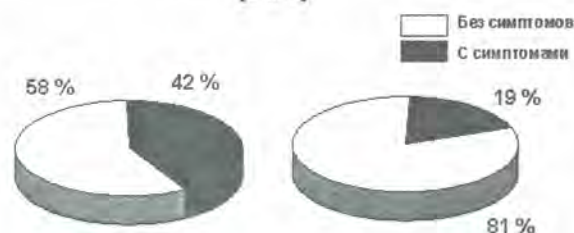
вестно, что у больных ревматоидным артритом (РА), принимающих НПВП в течение многих лет, по данным патологоанатомических исследований интерстициальный нефрит обнаруживается до 100% случаев. Поражение почек приводит и к развитию артериальной гипертензии, появлению периферических отеков. Гепатотоксичность НПВП также хорошо известна, особенно часто она связана с приемом диклофенака.

Сложность лечения больных с патологией опорно-двигательного аппарата заключается еще и в том, что это преимущественно лица пожилого возраста, что само по себе является фактором риска развития непереносимости НПВП со стороны ЖКТ (рис. 2) [7], сердечно-сосудистой системы. У этой категории пациентов обычно имеются сопутствующие заболевания внутренних органов и потребность в сочетанном применении препаратов для их лечения, что также является фактором риска непереносимости НПВП. Наконец, у пациентов с заболеваниями суставов переносимость НПВП хуже, чем в общей популяции [8].

Открытие 2-х изоформ ЦОГ, выяснение их физиологической роли и места в развитии патологических процессов привело к появлению препаратов с преимущественным, либо со специфическим подавлением ЦОГ-2, участвующей

Рисунок 1

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЖКТ*, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ НПВП, (У БОЛЬШИНСТВА БОЛЬНЫХ ПРОТЕКАЮТ БЕССИМПТОМНО) [5 и 6]



* Кровотечение, перфорация, обструкция пилорического отверстия желудка.

Рисунок 2

ЧАСТОТА ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ (ЭГДС) ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛЕБРЕКСОМ И НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ НПВП В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ (%) [7]
Целебрекс - 50 мг - 233; 100 мг - 482; 200 мг - 1036; 400 мг - 197 больных

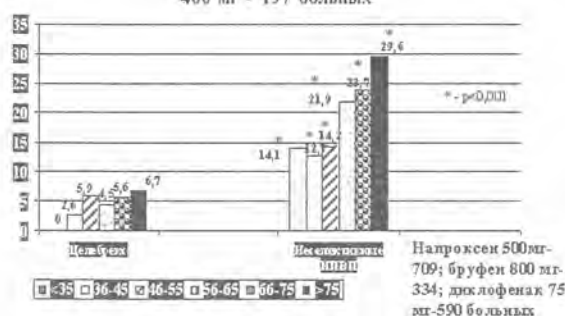
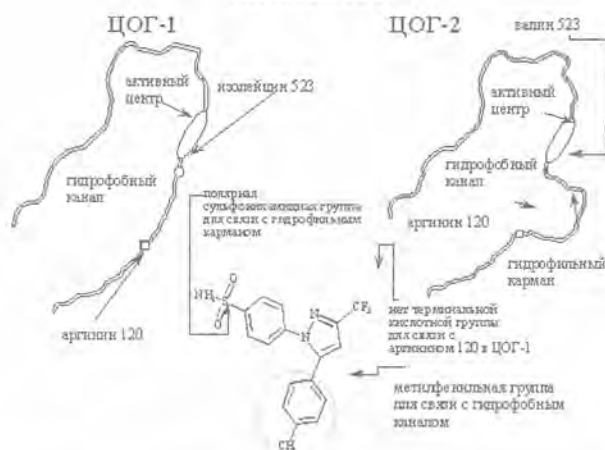


Рисунок 3

СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЦЕЛЕБРЕКСА



в формировании воспаления. Препарат целебрекс, относящийся к классу коксибов, благодаря своей химической структуре (рис. 3) связывается с гидрофильным и гидрофобным карманами ЦОГ-2. Эффективность целебрекса оценена во многих международных многоцентровых контролируемых исследованиях, показавших сопоставимую эффективность этого препарата с "классическими" НПВП при остеоартрозе (ОА) и РА [9]. Данные зарубежных авторов и Российского клинко-эндоскопического исследования продемонстрировали преимущества целебрекса перед "классическими" НПВП как препарата, не отличающегося от плацебо по частоте язвобразования [10,11,12,13] (рис. 4). Последние годы внимание врачей было привлечено к проблеме сердечно-сосудистой безопасности средств, избирательно подавляющих ЦОГ-2. Отсутствие у ингибиторов ЦОГ-2 влияния на агрегацию тромбоцитов (рис. 5) поставило вопрос об их возможной "тромбогенной" опасности [14]. Однако данные зарубежных исследований, проведенных в последние годы, показали, что частота развития артериальной гипертензии, отекающего синдрома, риск развития острых сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта) при назначении целебрекса не отличается от плацебо (рис. 6, таблица) [15,16].

Данные о хорошей переносимости целебрекса, независимо от возраста больных и наличия сопутствующих заболеваний, дали нам основание для выбора именно этого препарата при лечении пациентов, имеющих отягощенный анамнез, в первую очередь, со стороны ЖКТ. Представляемые нами в этом сообщении данные не являются результатом контролируемого исследования. Они суммируют за-

фиксированные на этапах многомесячного лечения показатели, отражающие эффективность и переносимость целебрекса при лечении 170 больных ОА и 75 больных РА. Длительность применения целебрекса составила от 3 до 14 мес у больных ОА и от 3 до 24 мес у больных РА. Возраст больных ОА был от 49 до 77 лет и РА - от 34 до 78 лет. Среди больных с ОА у 53% в анамнезе были НПВП-индуцированные язвы или эрозии ЖКТ и еще у 32% - плохая переносимость НПВП (гастралгии, гепатопатия, головная боль, отеки, подъемы АД). У 16% больных в анамнезе была язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, у 73% - артериальная гипертензия и у 24% - ИБС. У всех больных РА в прошлом отмечалась плохая переносимость НПВП (язвы у 14%, эрозивный гастрит - у 41% больных, гастралгии более чем у 60% больных, отеки, подъемы АД). То есть, данная группа больных представляла большие сложности при проведении противовоспалительной терапии. Дозы целебрекса у больных с гонартрозом и узелковым артрозом

Рисунок 4

ЧАСТОТА ОБРАЗОВАНИЯ ЯЗВ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ СУТОЧНЫМИ ДОЗАМИ ЦЕЛЕБРЕКСА ПО СРАВНЕНИЮ С 100 МГ/СУТКИ НАПРОКСЕНА БОЛЬНЫХ ОА И РА [10]



составляли 200 мг/сут и у больных с коксартрозом 200-300 мг/сут. У больных РА суточная доза варьировала от 300 до 600 мг/сут. Эффект лечения при ОА оценивали по уровню боли в покое и при движении с использованием визуальной аналоговой 10 сантиметровой шкалы (ВАШ), по динамике индексов Лекена и WOMAC. При уменьшении оцениваемых параметров на 50% и более в сочетании с исчезновением припухлости суставов мы определяли очень хороший эффект, при уменьшении параметров на 35-50% и при купировании признаков синовита - хороший эффект, при сохранении припухлости и уменьшении параметров менее чем на 35% эффект препарата оценивался как удовлетворительный. Результаты лечения целебрексом больных ОА представлены на рис. 7. Как видно из рисунка, количество больных с положительным ответом составило 92% по мне-

Рисунок 5

ДЕЙСТВИЕ НПВП И ЦОГ-2 ИНГИБИТОРОВ НА СИНТЕЗ TxA_2 И PGI_2



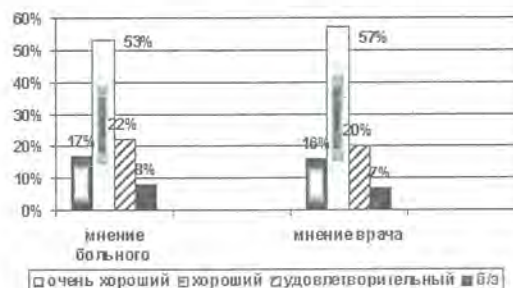
Рис. 6

СЛУЧАИ АГ ПРИ ИСПЫТАНИИ ЦЕЛЕБРЕКСА [15]



Рис. 7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛЕБРЕКСОМ БОЛЬНЫХ ОА



нию пациента и 93% - по мнению врача. Эффект целебрекса развивался в течение первых 1-2 недель лечения, далее несколько нарастал примерно в течение 3-х месяцев и сохранялся весь период применения препарата. У больных РА сроки развития эффекта (регистрировалась боль по ВАШ, продолжительность утренней скованности, суставной индекс Ritchie, число болезненных и воспаленных суставов, индекс припухлости) были такими же, как и при ОА, при недостаточном эффекте в течение первых 2 недель суточная доза постепенно увеличивалась по 100-200 мг каждые 7-10 дней и у большинства больных составила 400-600 мг/сут. При этом 71% больных отдали предпочтение целебрексу по сравнению с принимаемыми ими ранее "классическими НПВП" (у большинства больных это был диклофенак 150-200 мг/сут), 19% больных отдали предпочтение "классическим" НПВП и 10% больных затруднились ответить на этот вопрос. Сроки лечения целебрексом у каждого конкретного больного в большей степени определялись материальными

продолжить прием целебрекса. Подъемы АД и необходимость временно увеличивать дозу антигипертензивных препаратов были у 5 больных. В одном случае имело место учащение приступов мерцательной аритмии, у 1 больной после психоэмоционального стресса развился острый инфаркт миокарда. У 3 пациентов на этапах лечения отмечались тошнота и гастралгии, проходившие самостоятельно без специального лечения. Среди больных РА 25 реакций непереносимости зафиксированы у 9 больных (12%). У 6 имели место гастралгии (следует отметить, что 5 из них получили в качестве базисного препарата метотрексат и 1 больная - сульфасалазин, так что точно связать гастралгии с приемом целебрекса не представляется возможным). В одном случае была кожная сыпь с зудом, в 4 - отмечены повышение уровня АД и необходимость коррекции дозы антигипертензивных средств. У 4-х больных на различных сроках приема целебрекса имел место непродолжительный период метеоризма (по 3-9 дней). При ЭГДС-контроле, который осуществлялся каждые 6 месяцев лечения у 64 больных ОА и 57 больных РА, язва желудка была выявлена у 4% пациентов ОА, у 2,4% больных РА. Подчеркнем, что это произошло в группах больных с высоким риском развития поражения ЖКТ, учитывая их анамнез. На этапах лечения у 16% больных ОА и у 16% больных РА появлялись от 4 до 8 эрозий в слизистой желудка; у 16% больных ОА и 11% больных РА произошла их эпителизация без применения противоязвенной терапии.

Таблица

АССОЦИАЦИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С НПВП [16]

НПВП	Относительный риск ИМ
Без лечения	1
Напроксен	1,18
Ибупрофен	0,59
Диклофенак	1,76
Пироксикам	0,79
Целебрекс	0,7

ми возможностями, чем непереносимостью. У 16 больных ОА при многомесячном лечении у было зарегистрировано 29 побочных реакций (9,4%). Самым частым побочным действием целебрекса была кожная сыпь с зудом - у 7 больных, причем у 4 это стало причиной отмены препарата. В остальных случаях назначение антигистаминных препаратов либо разделение суточной дозы 200 мг на 2 приема позволяли уменьшить или купировать кожную реакцию и

Таким образом, результаты многочисленных контролируемых зарубежных и отечественных исследований, а также наш опыт длительного лечения большой группы больных ОА и РА позволяет заключить, что:

1. Целебрекс является высокоэффективным противовоспалительным средством в лечении больных с хроническими воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов.

2. Большой диапазон доз (от 100 до 600 мг/сут) позволяет подобрать индивидуальную максимально эффективную суточную дозу целебрекса.

3. Целебрекс отличается достаточно хорошей переносимостью даже у больных с высоким риском развития повреждения слизистой ЖКТ и с факторами риска сердечно-сосудистой патологии. Переносимость целебрекса не ухудшается при увеличении суточной дозы препарата и удлинении сроков непрерывного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams P.F., G.E. Hendershot M.A. Marano. Current Estimates from the National Health Interview Survey 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 10 (2000), 1999.
2. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol.)*, 1971, 231, 232-235
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., "Анко", 2000, 143 стр
4. Singh G., Diadhopoulus G. Epidemiology of NSAID'S-induced gastroduodenal complication *J. Rheumatol.*, 1999, 26 suppl., 18-24
5. Armstrong C.P., Blower A.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complication of peptic ulceration. *Gut*, 1987, 28, 527-532
6. Singh G., Ramey D.R., Morfield D. et.al. Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 1530-1536
7. Goldstein J., Boers M., Van Ingen H. et. al. Endoscopic gastroduodenal ulcers and age: increased incidence with traditional NSAIDs but non with Celecoxib. Abstr. accepted to: United European Gastroenterology Week (UEGW); Geneva, Oct. 19-24, 2002.
8. Janssen M., Dijkmans B., van der Sluijs F.A. Upper gastrointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. *Br.J.Rheum.*, 1992, 31, 747-752.
9. Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы 2: современная концепция. *Тер. архив*, 1999, 11, 54-57.
10. Bensen W.G., Zhao S.Z., Burke T.A. et.al. Upper gastrointestinal tolerability of Celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J. Rheum.*, 2000, 27, 1876-1883
11. Feldman M., McMahon A.T. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132,134-139
12. Е.С. Цветкова, Л.И. Алексеева, Р.М. Балабанова и др. Эффективность и переносимость целебрекса при остеоартрозе (данные Российского исследования), *Тер. архив.*, 2001, 5, 61-63
13. А.Е. Каратеев . Гастродуоденальная переносимость целекоксиба (целебрекса) у больных остеоартрозом: эндоскопическая оценка. *Тер. архив*, 2001, 5, 63-64.
14. Epstein M., Safar M. Cardiovascular and renal effects of COX-2 specific inhibitors: emerging pathophysiological and clinical perspectives. *J. Hypert.*, 2002, 20 (suppl. 6), 1-2
15. Whelton A., Fort J.G., Puma J.A. et.al. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial. *Am. J. Ther.*, 2001, 9, 85-95
16. Solomon D.H., Glynn R., Levin R., Adams K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute Myocardial Infarction. *Arch. Int. Med.*, 2002, 162, 1067-1074.

Поступила 19.01.04

Abstract

N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova, E.L. Nassonov

Celebrex in treatment of joint diseases in patients with risk factors of gastropathy and cardiovascular disorders development.

Literature digest is presented concerning to gastrointestinal and cardiovascular safety of selective COX-2 inhibitors including results of Russian clinico-endoscopic study of celebrex efficacy and tolerability in osteoarthritis (OA). Celebrex was administered to the pts with risk factors of gastrointestinal and cardiovascular adverse events development. Results of longstanding treatment of pts with OA and rheumatoid arthritis (RA) which were prospectively followed up are presented. Celebrex was shown to have high efficacy (about 90% responders) and good tolerability independently on age, duration of treatment and daily dose. Esophagogastroduodenoscopy revealed ulcer development in 4% pts with OA with history of ulcer and in 2,4% pts with RA.

Key words: celebrex, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, risk factors of complications

ЦИПРОФЛОКСАЦИН В РЕВМАТОЛОГИИ: ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Б.С. Белов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В современных условиях борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями по-прежнему остается одной из главных задач клинической медицины. Для ревматологов данная проблема стала актуальной, начиная с 1930-х гг., когда впервые была документирована достоверная взаимосвязь перенесенной инфекции (А-стрептококковый тонзиллит) и возникновения ревматической патологии (острая ревматическая лихорадка). На сегодняшний день известно около двух десятков инфекционных агентов, способных по принципу триггерного механизма запускать иммунопатологические процессы. С другой стороны, наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко обуславливают развитие сопутствующих инфекций разнообразной локализации, что существенно затрудняет курацию таких пациентов.

Успехи антимикробной терапии инфекций принадлежат к числу важнейших достижений медицинской науки на рубеже двух веков. Однако вопросы рационального лечения инфекционной патологии при РЗ по-прежнему должны быть в центре внимания как ученых-медиков, так и практикующих врачей. Способность микробов приобретать лекарственную устойчивость, изменение этиологического профиля инфекций, нарастание роли возбудителей с внутриклеточной локализацией, вопросы переносимости и взаимодействия антибиотиков с противоревматическими препаратами, возрастные ограничения, фармакоэкономические аспекты заставляют постоянно искать и разрабатывать новые методы антибактериальной терапии при РЗ.

В связи с изложенным крайне насущной является потребность в препаратах, обладающих высоким уровнем антимикробной активности, благоприятной фармакокинетикой и хорошей переносимостью при длительном применении. Всем этим требованиям в полной мере отвечают синтетические противомикробные средства - фторхинолоны (ФХ), которые в начале XXI в. рассматриваются как необходимые химиотерапевтические препараты при неэффективности известных антибиотиков и стандартных методов лечения. Одним из важнейших ФХ с наиболее широкими показаниями к применению является ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин синтезирован в 1981 г. Начиная с 1987 г. он активно применяется в клинической практике. По химической структуре препарат представляет собой 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(пипера-зинил)-3-хинолонкарбоновую кислоту.

Основой механизма антимикробного действия препарата является его хорошее проникновение в микробную клетку и необратимое ингибирование ДНК-гидазы бактерий (бактериальная топоизомераза II типа), ответственной за процесс укладки хромосомной ДНК в суперспираль вокруг ядерной РНК. В то же время топоизомераза II клеток млекопитающих малочувствительна к действию ФХ, чем и объясняется отсутствие токсических эффектов, обусловленных нарушением биосинтеза ДНК в организме человека. Исследования последних лет показывают, что и другой фермент из группы топоизомераз - бактериальная топоизомераза IV также является мишенью для действия ципрофлоксацина [7, 11, 24].

Среди разрешенных к медицинскому применению ФХ ципрофлоксацин является наиболее активным *in vitro* препаратом в отношении практически всех представителей аэробных грам-отрицательных патогенных и условно-патогенных бактерий. Спектр действия ципрофлоксацина также включает стафилококки и микроорганизмы с внутриклеточной локализацией.

Оптимальная фармакокинетика ципрофлоксацина, в том числе и при пероральном применении, высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, длительный постантибиотический эффект, повреждающее действие на активно функционирующие и покоящиеся микроорганизмы в сочетании с широким антимикробным спектром действия являются основанием для назначения препарата при инфекционных процессах различной этиологии и локализации, включая тяжелые генерализованные формы. Основные показания к применению ципрофлоксацина представлены на рис. 1.

Рисунок 1

ВОЗМОЖНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА [11]



Особый интерес для ревматологов представляет возможность применения ципрофлоксацина в комплексной терапии реактивных артритов (ReA), в том числе болезни Рейтера (БР). При этом ведущая этиологическая роль отводится Chl. trachomatis. Данный возбудитель в качестве триггера запускает иммунопатологические процессы в организме человека, приводящие к возникновению и поддержанию суставного воспаления. Персистенция инфекции, в свою очередь, приводит к рецидивированию и хронизации суставного процесса при ReA.

Роль Chl. trachomatis при урогенных ReA подтверждена наличием данного инфекционного агента в соскобе эпителия уретры и цервикального канала (где имеются признаки негемококкового воспаления), выявлением хламидийных антигенов в синовиальной жидкости больных, обнаружением ДНК и РНК данного возбудителя в синовиальной жидкости и ткани.

Целесообразность раннего назначения антибиотиков

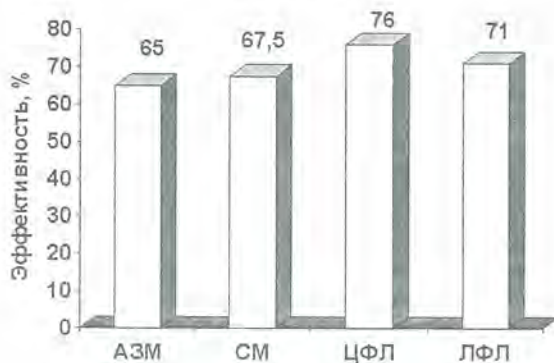
при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, обоснована в многочисленных исследованиях. Это позволяло контролировать патологический процесс, а в ряде случаев предупреждать развитие поражения суставов.

Необходимо подчеркнуть, что санация организма больного РеА от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. При урогенных РеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие его отделы, что значительно затрудняет санацию этого очага [4]. Данное обстоятельство в определенной степени может служить объяснением тому, что 7-10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза, совершенно не эффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. В то же время даже при адекватной длительной антимикробной химиотерапии частота бактериологических неудач при БР может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя.

Известно, что носители видовых признаков хламидий – элементарные тельца – метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда изначально метаболически активные ретикулярные тельца, локализуясь внутри клетки, останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в элементарные тельца. Эти промежуточные формы по сравнению с обычными имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

В Институте ревматологии РАМН накоплен достаточный опыт применения различных антибиотиков, в том числе ФХ в комплексном лечении РеА. В частности показано, что терапия ципрофлоксацином, который назначали в дозе 1500 мг в сутки в течение 28 дней, позволила добиться клинического излечения от хламидийной инфекции, подтвержденного микробиологическими исследованиями, в 76,1% случаев [2]. Параллельно у половины больных отмечено уменьшение выраженности суставного синдрома. Необходимо отметить эффективность ципрофлоксацина у 17 из 21 больных РеА, которые ранее безуспешно лечились по поводу урогенитального хламидиоза другими антибиотиками из групп макролидов (азитромицин, кларитромицин) и тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин). Частота эрадикации *Chl. trachomatis* у больных РеА при лечении другими антибактериальными препаратами колебалась от 65 до 71%, что является весьма действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов (рис.2).

Рисунок 2
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА ПРИ РЕА
[2,3,10,34]



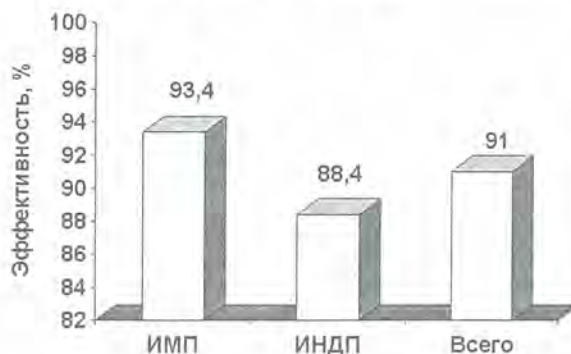
Примечания: АЗМ – азитромицин, СМ – спирамицин, ЦФЛ – ципрофлоксацин, ЛФЛ – ломефлоксацин

Несомненного внимания заслуживает работа финских авторов, проследивших 4-7-летний катамнез у 53 больных РеА, которые в дебюте заболевания в течение 3 месяцев получали ципрофлоксацин по 1000 мг в сутки или плацебо. Оказалось, что среди больных, получавших этот антибиотик, частота рецидивов артрита была в 5 раз меньше по сравнению с плацебо – группой (8 и 41%, соответственно) [37].

В целом, признавая необходимость длительного применения ципрофлоксацина (как и других антибиотиков) при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Удлинение сроков лечения (более 3 мес.), а также парентеральное введение антибиотиков вряд ли позволяют повысить эффективность терапии [35]. Для решения данного вопроса требуются дальнейшие клинические исследования (вероятно – многоцентровые) с вовлечением большого количества больных.

По нашим данным ципрофлоксацин также оказался высокоэффективен в терапии сопутствующих инфекций мочевыводящего тракта и нижних дыхательных путей у больных ревматологического профиля (рис. 3). Следует отметить, что ступенчатая (внутривенно – внутрь) терапия ципрофлоксацином, примененная у 21 больного с пневмонией, развившейся на фоне ревматоидного артрита (РА) с системными проявлениями при лечении цитотоксическими препаратами, позволила добиться явного положительного результата в 17 (80,1%) случаях. Эффективность ступенчатой терапии ципрофлоксацином также подтверждена в многочисленных клинических испытаниях при тяжелых и среднетяжелых инфекциях различной локализации [9].

Рисунок 3
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА
В ТЕРАПИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ
У БОЛЬНЫХ РЗ [2]



Примечания: ИМП – инфекции мочевыводящих путей, ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

У 29 больных РА с системными проявлениями излечение от интеркуррентной инфекции мочевыводящего тракта и нижних дыхательных путей (12 и 17 больных соответственно) дало возможность возобновить ранее успешно применявшуюся терапию цитотоксическими препаратами (азатиоприн, метотрексат, циклофосфан).

Известно, что оценка безопасности и переносимости больными лекарственного препарата или группы препаратов определенного класса осложняется тем, что экспериментальные токсикологические исследования в опытах на животных не всегда могут дать полное представление о возможных нежелательных реакциях у человека, не позволяют абсолютно точно определить противопоказания к его применению или прогнозировать все побочные эффекты. II – III фаза клинических испытаний также не всегда могут выявить редкие побочные реакции, связанные с индивидуальной непереносимостью или особенностями основной либо сопутствующей патологии данного больного. Только

широкое применение в медицинской практике (иногда - достаточно длительное время) в полной мере позволяет объективно оценить переносимость и безопасность группы лекарственных средств и отдельных препаратов. Опыт клинического применения ФХ хорошо иллюстрирует важное значение временного фактора, а также результатов широкого использования препаратов в изучении механизмов токсикологических эффектов для оценки безопасности, переносимости и выявления редких побочных реакций [5].

По сводным данным общая частота побочных эффектов при лечении ципрофлоксацином составляет 5,8 - 14,8% [18,29,33]. В нашем исследовании среди больных, получавших ципрофлоксацин, нежелательные реакции отмечены в 16,1% случаев. Как правило, они появляются на 4-7 день лечения. Частота и выраженность их большей частью связана с дозой препарата.

Наиболее часто (2 - 10% случаев) развиваются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, нарушения аппетита, диарея, рвота. Они составляют примерно половину от общего числа побочных реакций.

На втором месте по частоте встречаемости (0,4 - 1,8%) находятся расстройства со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, нарушения сна, снижение концентрации внимания; возможно развитие психомоторного возбуждения, судорожного синдрома. Упомянутые реакции объясняют способностью ципрофлоксацина (как и других ФХ) конкурентно связываться с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты. В литературе указывается на возможность потенцирования данного нежелательного явления при одновременном применении ФХ и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [20]. Однако в нашем исследовании подобная взаимосвязь не была выявлена.

Нежелательные эффекты на ципрофлоксацин и другие ФХ со стороны кожи могут иметь двойной характер. Аллергические реакции, проявляющиеся сыпью и/или кожным зудом, встречаются в 0,1 - 4% случаев. Особого внимания заслуживает способность ФХ вызывать фототоксические реакции вплоть до развития выраженного буллезного фотодерматоза. Это связано с фотодеградацией молекулы препарата под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием токсичных свободных кислородных радикалов, повреждающих кожные структуры [30]. Среди ФХ достаточно высокий уровень фототоксичности (2-10%) отмечен у ломефлоксацина, спарфлоксацина и флероксацина, т.е. препаратов, содержащих второй атом фтора в положении 8 хинолонового цикла. Меньшая фототоксичность (0,04-2%) свойственна большинству монофторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин) [13, 27].

Особого внимания заслуживают экспериментальные данные по отрицательному влиянию ФХ на рост и развитие хрящевой ткани у неполовозрелых животных. Повреждения развивались, главным образом, в опорных суставах и заключались в формировании кист и эрозий хрящевой ткани. Полагают, что генез альтеративного воздействия ФХ на хрящ заключается в ингибции этими препаратами биосинтеза митохондриальной ДНК хондроцитов за счет образования хелатных комплексов с ионами цинка и магния. В то же время у половозрелых животных (крысы, собаки, обезьяны) негативных изменений в хрящевой ткани под влиянием ФХ не выявлено [36].

Указанные изменения послужили основанием для ограничения применения ФХ у детей и подростков до 18 лет, т.е. в период формирования костно-суставной системы.

В дальнейшем переносимость ФХ изучали у детей и подростков, страдавших муковисцидозом и получавших ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин по жизненным показаниям для лечения инфекций нижних дыхательных путей. В результате исследований, проведенных с использованием ЯМР-томографии, гистологических исследований и анализа синовиальной жидкости, установлено, что

изменения в суставах сводятся к развитию преходящего синовита, не сопровождающегося повреждением хрящевой ткани [8]. При этом частота развития артропатий у детей при терапии ФХ не превышает таковую у взрослых больных (~1%) [36].

Однако в настоящее время назначение ципрофлоксацина (как и других ФХ) детям оправдано лишь в случаях невозможности или неэффективности альтернативной терапии, при инфекциях, вызванных полирезистентной микрофлорой, муковисцидозе, иммуносупрессии при гемобластазах. Вопрос о возможности применения ципрофлоксацина или других ФХ у определенного педиатрического контингента больных требует согласования с этическим комитетом данного детского лечебного учреждения. Средняя суточная доза ципрофлоксацина не должна превышать 20 мг/кг. Крайне важно наблюдение за отдаленными результатами лечения, позволяющее объективно оценить эффективность и безопасность препарата в педиатрии [1, 7].

С точки зрения ревматолога несомненный интерес представляют данные о развитии тендинитов и тендовагинитов на фоне лечения ФХ. Эти побочные явления обнаружены в ходе более широкого применения ФХ (0,01% случаев), чаще - пефлоксацина и офлоксацина, реже - ципрофлоксацина и норфлоксацина. Они обусловлены дегенеративными изменениями тендоцитов и нарушением синтеза пептидогликана внеклеточного матрикса. Тендовагиниты чаще встречаются у мужчин старше 50 лет, но могут наблюдаться и у более молодых пациентов. Преимущественная локализация процесса - ахилловы сухожилия, реже - сухожилия в области плечевых и лучезапястных суставов.

Примечательно наличие взаимосвязи развития "фторхинолоновых" тендопатий и одновременного или последовательного применения глюкокортикоидов (ГК) (независимо от пути введения последних). По данным эпидемиологических исследований, у лиц, принимающих ФХ, назначение ГК увеличивает риск развития тендопатий (чаще - ахилло-тендинита) в 14 раз. Симптоматика тендинита/тендовагинита развивается, в среднем, на 13 день от начала лечения и может персистировать в течение 1-2 мес. после отмены препарата. У ряда больных наблюдаются разрывы сухожилий, требующие оперативного вмешательства [21, 27]. Необходимо заметить, что в нашем исследовании "фторхинолоновые" тендопатии не отмечены ни в одном случае, в том числе среди пациентов, получавших ГК.

Нежелательные реакции со стороны печени, развивающиеся на фоне терапии ФХ, встречаются у 2-3% больных и заключаются преимущественно в повышении уровней сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы [20, 23]. При лечении ципрофлоксацином, пефлоксацином и ломефлоксацином указанные явления наблюдались в 2,5, 1,8 и 0,2-0,7% случаев, соответственно [20, 27]. Имеются отдельные сообщения о развитии холестатической желтухи, токсического гепатита с некрозом гепатоцитов и печеночной недостаточностью при лечении ципрофлоксацином [16, 25, 32].

Нефротоксические побочные реакции, связанные с применением ФХ, наблюдаются редко. Так, при лечении ципрофлоксацином и пефлоксацином повышение уровня сывороточного креатинина встречалось в 0,2-0,8% случаев, а частота азотемии составляла 0,2-1,3% [20]. Указывается на развитие острой почечной недостаточности и интерстициального нефрита, имеющих непосредственную связь с приемом ципрофлоксацина [32]. Подчеркивают, что абсолютное большинство случаев острой почечной недостаточности, связанной с ципрофлоксацином, развивалось у пациентов старше 50 лет на 3-7-й день от начала терапии. После отмены препарата функция почек восстанавливалась в течение нескольких недель без каких-либо отдаленных осложнений [12, 23, 26, 28]. В качестве крайне редкой нежелательной реакции указывается на транзиторную кристаллургию, которую наблюдали при лечении ципрофлоксацином больных с ожоговой инфекцией [6].

При назначении ФХ в 1,5-5,2% случаев возможны слабо выраженные изменения со стороны крови в виде анемии, эозинофилии, тромбоцитопении, лейкоцитоза или лейкопении. Имеется описание 2 случаев агранулоцитоза, ассоциированного с пероральным приемом ципрофлоксацина, в том числе 1 – с летальным исходом [17].

При изучении кардиотоксических эффектов ФХ на животных было установлено, что практически все препараты этой группы в той или иной степени могут вызывать удлинение интервала QT. Дозозависимый эффект и степень его выраженности связаны со структурой ФХ. Клиническая значимость данного феномена заключается в том, что у таких больных существенно нарастает риск развития "пируэт-ной" желудочковой тахикардии (torsade de points) и возможной последующей асистолии. В наименьшей степени это характерно для первых введенных в практику ФХ и проявляется в эксперименте при использовании очень высоких доз. При назначении ципрофлоксацина и ломефлоксацина животным нарушения сердечного ритма отмечали только на дозе 300 мг/кг [13].

В контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев удлинение интервала QT после приема 1500 мг ципрофлоксацина составило 2,27 мсек, после плацебо – 1,25 мсек [31]. В то же время по данным анализа сообщений о побочных эффектах, поступающих в Комиссию по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration – FDA) США, желудочковые аритмии или остановка сердца наблюдались в 9 случаях на 10 млн. назначений ципрофлоксацина [26]. В качестве факторов риска развития torsade de points указывают женский пол, наличие фонового сердечной патологии, сопровождающейся нарушениями проводимости, а также прием средств, удлиняющих интервал QT (антиаритмические препараты, макролиды и т.д.) [13].

Как правило, подавляющее большинство нежелательных явлений были слабыми или умеренно выраженными. Частота серьезных побочных реакций, повлекших отмену ципрофлоксацина, не превышала 3,1%.

Касаясь вопросов лекарственного взаимодействия, необходимо также иметь в виду следующее.

Ципрофлоксацин вступает во взаимодействие с антацидами и препаратами, содержащими соли цинка, магния, алюминия, железа, висмута. В этих случаях происходит снижение антимикробного действия препарата в связи с образованием хелатных комплексов и блокированием одной из основных функциональных групп. Поэтому ципрофлоксацин, как и другие ФХ, необходимо назначать с интервалом не менее двух часов по отношению к применению антацидов и препаратов, содержащих ионы указанных металлов [7, 11].

Ципрофлоксацин, как и некоторые другие ФХ, подавляет метаболизм препаратов группы метилксантинов (кофеин, теofilлин) на уровне системы ферментов цитохрома P₄₅₀ в микросомах печени. Следовательно, при одновременном применении ципрофлоксацина и теofilлина возможно повышение концентрации последнего в крови до токсического уровня. В подобных ситуациях характер по-

бочных реакций будет тем же, что и при передозировке теofilлина.

Необходимо заметить, что широкомасштабное и бесконтрольное применение ципрофлоксацина и других ФХ совершенно недопустимо, особенно в практике врача-ревматолога. В частности, присущая этим препаратам потенциальная возможность развития реакций фоточувствительности и стимуляции ЦНС накладывает ограничения на их применение при лечении инфекционной патологии у больных системной красной волчанкой. Низкая чувствительность большинства штаммов стрептококков к ФХ делает нецелесообразным их назначение для профилактики острой ревматической лихорадки. Вышеизложенные данные ограничивают применение препарата в детской ревматологии, а также у беременных и кормящих грудью женщин.

Понятно, что ципрофлоксацин, как и другие антимикробные средства, имеющиеся в распоряжении врачей на сегодняшний день, не в состоянии решить всех сложных проблем терапии бактериальных инфекций как в ревматологии, так и в других областях клинической медицины. В то же время он, как и другие ФХ, может рассматриваться в качестве важной альтернативы наиболее эффективным антибиотикам широкого спектра действия при лечении большого круга инфекций [7], в том числе у больных РЗ. Однако несомненно, что при внедрении в клиническую практику новых препаратов этой группы следует уделять специальное внимание их переносимости и тщательно регистрировать все возможные побочные эффекты.

Для ревматологов интерес к антибактериальным препаратам отнюдь не ограничивается их непосредственным противомикробным действием. Не меньшего внимания заслуживают противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, которыми, как выяснилось в ходе многочисленных исследований, обладает ряд противомикробных и противопаразитарных средств. К их числу относится и ципрофлоксацин.

В настоящее время имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об определенных перспективах применения ципрофлоксацина в ревматологии. В частности, способность препарата стимулировать синтез интерлейкина - 1 и гранулоцитарно - макрофагального колониестимулирующего фактора обусловила его достаточно высокую профилактическую эффективность в экспериментальных моделях антифосфолипидного синдрома [14]. С другой стороны, ципрофлоксацин обладает ингибирующим эффектом на синтез фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина - 1. Данный факт позволяет вести речь о потенциальном применении ципрофлоксацина в качестве противовоспалительного средства, что и было подтверждено на экспериментальной модели индуцированного коллагеном II типа артрита у крыс [15].

Таким образом, ципрофлоксацин по-прежнему остается одним из наиболее интересных и перспективных антибиотиков. Дальнейшее применение этого препарата, по всей вероятности, позволит расширить диапазон показаний для его назначения как в ревматологии, так и в других областях клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Дискуссия о ципрофлоксацине и новых фторхинолонах в педиатрии. М., Универсум Паблишинг, 1996.
2. Белов Б.С. Новые подходы к применению антимикробных препаратов в ревматологии Автореф. дисс. д.м.н. М., 2003.
3. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Солдатова С.И. Применение ровамицина (Спирамицина) в комплексной терапии урогенного реактивного артрита. Клинич. ревматол., 1997, 1, 33 – 35.
4. Ковалев Ю.Н., Ильин Н.И. Болезнь Рейтера. Челябинск, 1993.
5. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов: токсичность, безопасность, побочные реакции, противопоказания. РМЖ, 1999, 10, 470 – 476.
6. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие нежелательные явления. Инфекции и антимикроб. терапия, 2001, 3 (9), 4 – 13.
7. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препа-

- раты группы фторхинолонов в клинической практике. М., Логата, 1998.
8. Плотников С.С., Семькин С.Ю., Капранов Н.И. Оценка эффективности и переносимости пefлоксацина при лечении и профилактике тяжелых инфекций у детей с муковисцидозом. Антибиот. и химиотер., 2000, 45 (8), 25-30.
9. Сидоренко С.В., Кривицкая Н.С. Применение ципрофлоксацина в ступенчатой антибиотикотерапии. Антибиот. и химиотер., 2002, 7, 25 - 29.
10. Урумова М.М. Влияние азитромицина и ломефлоксацина на хламидийную инфекцию при урогенном реактивном артрите и периферическом варианте анкилозирующего спондилоартрита. Автореф. дисс. к.м.н. М., 2000.
11. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М., Информэлектро, 2000.
12. Allon M., Lopez E. J., Min K.W. Acute renal failure due to ciprofloxacin. Arch. Intern. Med., 1990, 150, 2187 - 2189.
13. Ball P., Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: past, present and future. Drug Safety, 1995, (13), 343-358.
14. Blank M., George J., Fishman P. et al. Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression. Arthr. Rheum. 1998, 41(2), 224-232.
15. Brerban M., Fournier C., Gongerot- Pocidallo M.A. et al. Protective effects of ciprofloxacin against type III collagen induced arthritis in rats. J. Rheumatol., 1992, 19, 216-222.
16. Contreras M. A., Luna R., Mulero J., Andreu J.L. Severe ciprofloxacin-induced acute hepatitis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2001, 20 (6), 434 - 435.
17. Dutta T.K., Badhe B.A. Ciprofloxacin-induced bone marrow depression. Postgrad. Med. J., 1999, 75(887), 571 - 573.
18. Fish D. N. Fluoroquinolone adverse effects and drug interaction. Pharmacotherapy, 2001, 21(1), Pt II: 253 - 272.
19. Forthingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. Pharmacother., 2001, 21, 1468 - 1472.
20. Halkin H. Adverse effects of the fluoroquinolones. Rev. Infect. Dis., 1988, 10, suppl. 1, 258 - 261.
21. Harrell R.M. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? South. Med. J., 1999, 92 (6), 622 - 625.
22. Hayem G., Carbon C. A reappraisal of quinolone tolerability: the experience of their musculoskeletal adverse effects. Drug Safety, 1995, 13, 338-342.
23. Hooper D.C., Wolfson J.S. Adverse effects of the quinolones. Quinolone antimicrobial agents. 2nd ed. Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1998, 369 - 415.
24. Hooper D.C. Quinolone mode of action. Drugs, 1995, 49, suppl.2, 10-15.
25. Labowitz J.K., Silverman W.B. Cholestatic jaundice induced by ciprofloxacin. Dig. Dis. Sci., 1997, 42 (1), 192 - 194.
26. Lietman P.S. Fluoroquinolone toxicities: an update. Drugs, 1995, 49, suppl. 2, 159 - 163.
27. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin. Infect. Dis., 1999, 28 (2), 352-364.
28. Lue H.C., Wu M.H., Wang J.K., et al. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J. Pediatr., 1994, 125, 812 - 816.
29. Mandel L. A., Ball P., Tilotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. Clin. Infect. Dis., 2001, 32, suppl. 1, 72 - 79.
30. Moore D. Drug-induced cutaneous photosensitivity. Drug Safety, 2002, 25, (5), 345 - 372.
31. Noel G.J., Aleis R., Minton N. et al. Effect of three fluoroquinolones on QTc in healthy volunteers. 41st ICAAC, Chicago, 2001, 19.
32. Norrby S.R., Liedman P.S. Safety and tolerability of fluoroquinolones. Drugs, 1993, 45, suppl. 3, 59 - 64.
33. Sanders W.E. Efficacy, safety and potential economic benefits of oral ciprofloxacin in the treatment of infections. Rev. Infect. Dis., 1988, 10, 528-543.
34. Shubin S. V., Urumova M. M., Soldatova S. I., Agababova E. R. Azithromycin in the treatment of reactive arthritis associated with Chlamydia trachomatis. Med. Microbiol. Lett., 1996, 5, suppl. 1, 39.
35. Sieper J., Braun J. Treatment of reactive arthritis with antibiotics. Br. J. Rheumatol., 1998, 37(7), 717 - 720.
36. Stahlman R., Lode H. Safety overview; toxicity, adverse effects and drug interactions. The Quinolones. Ed. Andriole V.T. Acad. Press. London-New York, 1988, 201-233.
37. Yli-Kerttula T., Luukkainen R., Yli-Kerttula U., et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62(9), 880-884.

Поступила 15.01.04

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НИМУЛИДА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Р.М.Балабанова, Т.П.Гришаева, О.В.Степанец
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность нимулида.

Материал и методы. У 33 больных с различными ревматическими заболеваниями. Проведено открытое клиническое исследование действия нимулида. Нимулид назначался в дозе 100-200 мг/сут в течение 30 дней. Базисную терапию оставляли неизменной. Контролируемые клинические и лабораторные параметры оценивали перед включением пациентов в исследование и после окончания терапии.

Результаты. Отмечена достоверная положительная динамика по всем клиническим проявлениям суставного синдрома. Значительное улучшение достигнуто у 22 (66,6%) больных, удовлетворительный эффект - у 11 (33,3%). Побочные эффекты, выявленные у 5 пациентов (7%), были слабо выражены и не потребовали отмены препарата. Все побочные реакции были полностью обратимыми.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости нимулида у исследуемой категории больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, нимулид, ингибиторы циклооксигеназы-2.

Наиболее часто используемыми препаратами в ревматологической практике во всем мире являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В начале 1970-х годов проф. Джоном Вейном было установлено, что основной мишенью действия НПВП является циклооксигеназа (ЦОГ) - фермент, превращающий арахидоновую кислоту в простагландины [1]. В последнее десятилетие стало очевидным, что существуют две изоформы ЦОГ. Конститутивная ЦОГ-1 в физиологических условиях вырабатывает простагландины с защитной функцией и оказывает цитопротективное действие на слизистую желудка, предотвращает агрегацию тромбоцитов при ее высвобождении клетками эндотелия и участвует в нормальном функционировании почек. Индуцируемая ЦОГ-2 в норме отсутствует и вырабатывает простагландины при активизации медиаторами воспаления [2]. В настоящее время накоплено достаточное количество фактических данных, свидетельствующих о том, что основные терапевтические эффекты НПВП (аналгезия, противовоспалительное и жаропонижающее действие) являются результатом ингибирования ЦОГ-2, в то время как развитие побочных реакций связано с ингибированием ЦОГ-1. Таким образом, применение классических НПВП, подавляющих выработку как провоспалительных, так и физиологических простагландинов, сопряжено с повышенным риском возникновения "НПВП-гастропатий", появлением и нарастанием артериальной гипертензии и рядом других неблагоприятных реакций. В связи с этим были предприняты попытки поиска новых препаратов, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1, с более низким индексом токсичности при сохранении их клинической эффективности.

Одним из сравнительно новых селективных ингибиторов ЦОГ-2 является нимулид (международное непатентованное название - нимесулид), который обладает высокой анальгетической, противовоспалительной и антипиретической активностью. Нимулид (4-нитрофеноксиметаносульфанилид) имеет оригинальную химическую структуру, состоящую из двух ароматических колец и метилсульфониловой группы, представляет собой слабую кислоту ($pK_a=6,5$) и обладает умеренными липофильными свойствами [7]. Все это обуславливает чрезвычайно низкое ulcerирующее действие ни-

месулида на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

В ряде исследований было продемонстрировано, что нимулид в 5-20 раз сильнее подавляет ЦОГ-2, чем ЦОГ-1 [3, 4]. Помимо ингибции ЦОГ, терапевтический эффект нимулида также связан с воздействием на ряд других факторов. К ним относятся: подавление генерации нейтрофилами свободных кислородных радикалов, ингибция активности коллагеназы, повреждающей хрящ, подавление выработки фактора некроза опухоли - альфа, гистамина, интерлейкина-6, эластазы [5]. Целый ряд клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность нимулида, сравнимую с классическими НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам, кетопрофен) при заболеваниях костно-суставной системы, хирургической патологии, тромбоблеите и других нозологиях [6].

В то же время в экспериментах на животных было выявлено, что доза нимулида, индуцирующая развитие язвенно-эрозивного повреждения ЖКТ, во много раз превышает таковую для индометацина (> 20 мг/кг и $1,6$ мг/кг - соответственно) [8]. В том же исследовании показано отсутствие клинически значимых нарушений лабораторных показателей, отражающих функцию почек, или изменений концентрации почечной фракции простагландина E2 при назначении нимулида в дозе до 9 мг/кг. При использовании той же дозы индометацина регистрировалось повышение уровня мочевины, мочевой N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы и протеина. Кроме того, индометацин в дозе $3-9$ мг/кг значительно уменьшал концентрацию почечной фракции простагландина E2. Таким образом, механизм действия нимулида определяет более высокую безопасность по сравнению с классическими НПВП.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости нимулида ("Панацея Биотек", Индия) у больных с различными ревматическими заболеваниями: ревматоидный артрит (РА), остеоартроз (ОА), серонегативный спондилоартрит и облитерирующий тромбангиит, - в ходе открытого клинического исследования.

Материал и методы

Нимулид в форме лингвальных таблеток получали 33 пациента обоего пола (7 муж., 26 жен.). Из них с диагнозом РА - 21 чел., ОА - 8 чел., серонегативный спондилоар-

трит - 3 больных, облитерирующий тромбангиит - 1 пациент. Средний возраст больных составил $50,9 \pm 12,7$ лет (от 22 до 66 лет). Препарат назначался в дозе 200 мг в сутки в течение 30 дней.

Критериями исключения были: непереносимость сульфаниламидных препаратов, опухолевый процесс или указание на него в анамнезе в течение последних 5 лет, выраженные изменения функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, а также беременность и период лактации у женщин.

18 пациентов в связи с сопутствующей гипертонической болезнью получали соответствующую корригирующую терапию антигипертензивными препаратами: 9 чел. - ингибиторы АПФ, 6 - селективные бета-блокаторы, 2 - сочетание этих препаратов, в одном случае - комбинацию ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками. Доза гипотензивных средств оставалась неизменной на протяжении предшествующего месяца до начала лечения нимулидом.

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе имели 4 пациента, из них на момент включения в исследование гастропротективные препараты (ранитидин и омепразол) получали 2 человека.

Отдельно оценивалась эффективность и переносимость нимулида у больных РА. Данную группу составили 4 мужчин и 17 женщин в возрасте от 22 до 65 лет ($52 \pm 11,9$ лет). Диагноз РА во всех случаях был достоверным в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов [9].

На момент включения в исследование базисные препараты (метотрексат, сульфасалазин, азатиоприн, плаквенил, хлорбутин, лефлуномид) получали 20 чел., глюкокортикоиды (ГК) в дозе не более 10мг/сут в расчете на преднизолон - 12 больных. У всех пациентов базисная терапия и доза пероральных ГК оставалась неизменной как минимум на протяжении 4 недель до начала исследования. Нимулид назначали после 3-хдневного перерыва в приеме других НПВП.

До начала и после окончания лечения оценивались основные параметры суставного синдрома: число болезненных и воспаленных суставов, индекс Ричи, выраженность болей в суставах в покое, при движении и при пальпации с использованием ВАШ (100мм). Оценивались также эффективность терапии по мнению врача и пациента (хорошая, удовлетворительная, без эффекта), время наступления эффекта, продолжительность действия препарата после приема и переносимость нимулида (хорошая, удовлетворительная, плохая). Ежедневно проводился контроль артериального давления (АД). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови (уровень гемоглобина, эритроциты, тромбоциты, эозинофилы, СОЭ, СРБ), определение аспарагиновой (АСТ) и аланиновой трансаминаз (АЛТ), билирубина, креатина, щелочной фосфатазы, клинический анализ мочи.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по методам вариационной медицинской статистики (программа Statistica, version 5) с применением критерия Вилкоксона и методов описательной статистики.

Результаты

В результате проводимой терапии все клинические проявления суставного синдрома претерпели достоверную положительную динамику (таблица 1). В общей группе пациентов число болезненных суставов уменьшилось с $7,4 \pm 5,7$ до $4,9 \pm 4,7$ ($p < 0,0001$), число воспаленных суставов - с $4,1 \pm 4,0$ (медиана 4) до $2,6 \pm 3,6$ (медиана 2) ($p < 0,001$). Снизилась выраженность болевого синдрома в покое и при движении. Существенно уменьшилась болезненность при пальпации суставов.

Хороший эффект терапии по мнению врача имел место у 22 (66,6%) больных, удовлетворительный - у 11 пациентов (33,3%). По оценке пациента хороший эффект отмечался в 25 (76%) случаях, удовлетворительный - в 7 (21%) случаях

Таблица 1
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НИМУЛИДОМ, n=33 чел.

Показатель	До лечения	Через 30 дней
Число болезненных суставов	$7,4 \pm 5,7$	$4,9 \pm 4,7^{**}$
Число воспаленных суставов	$4,1 \pm 4,0$	$2,6 \pm 3,6^{**}$
Индекс Ричи, баллы	$15,6 \pm 10,0$	$10,7 \pm 7,5^*$
Боль в покое, мм ВАШ	$42,6 \pm 22,9$	$25,7 \pm 18,9^{**}$
Боль при движении, мм ВАШ	$61,8 \pm 19,2$	$41,6 \pm 20,0^{**}$
Боль при пальпации, мм ВАШ	$48,3 \pm 24,0$	$29,5 \pm 21,8^{**}$

* - $p < 0,005$ ** - $p < 0,001$

и отсутствие эффекта - в одном случае (3%). Анальгетическое действие нимулида развивалось в среднем через 38 ± 12 мин. после приема препарата (от 15 до 60 мин.) и сохранялось от 2 до 12 часов (в среднем $5,2 \pm 2,2$ часа).

В группе больных РА выявлено достоверное улучшение по всем исследуемым показателям (таблица 2). Действие нимулида продолжалось в среднем $5,1 \pm 1,8$ часов.

У большинства пациентов - 28 чел. (93%) - переносимость нимулида была хорошей. В 5 случаях (7%) переносимость расценена как удовлетворительная. При этом серьезных побочных реакций отмечено не было. Побочные эффекты отмечены у 5 больных. Умеренная гастралгия в одном случае, небольшая тошнота и головная боль - во втором, изжога, послабление стула - еще у 2-х больных были выражены незначительно и не потребовали отмены препарата. У одной пациентки с гипертонической болезнью II ст. на фоне терапии было отмечено появление пастозности голеней, состояние нормализовалось при снижении дозы нимулида до 100 мг/сут (связь с приемом препарата сомнительная по мнению врача).

Таблица 2
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НИМУЛИДОМ У БОЛЬНЫХ РА, n=21 чел.

Показатель	До лечения	Через 30 дней
Число болезненных суставов	$8,3 \pm 4,6$	$5,5 \pm 4,0^{**}$
Число воспаленных суставов	$5,1 \pm 3,1$	$3,0 \pm 2,5^{**}$
Индекс Ричи, баллы	$16,1 \pm 10,8$	$10,8 \pm 7,9^*$
Боль в покое, мм ВАШ	$43,1 \pm 19,3$	$27,0 \pm 17,1^{**}$
Боль при движении, мм ВАШ	$64,7 \pm 19,0$	$45,8 \pm 19,5^{**}$
Боль при пальпации, мм ВАШ	$46,9 \pm 21,7$	$27,7 \pm 19,0$

* - $p < 0,005$ ** - $p < 0,001$

К окончанию курса терапии изменений уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния нимулида (в дозе 100-200 мг/сут в течение 30-дневного курса лечения) на кроветворение и функцию основных органов (печень, почки), осуществляющих метаболизм и элиминацию препарата из организма.

Препарат хорошо сочетался с антигипертензивными средствами. Уровень АД у больных с гипертонической болезнью за период наблюдения оставался стабильным и не требовал коррекции проводимой терапии.

У пациентов с РА побочные эффекты имели место в 2 (9,5%) случаях (гастралгия и тошнота) и коррекции терапии не потребовали. В обоих случаях имелись хронические заболевания органов пищеварения: вирусный гепатит С у первой больной и ЖКБ, состояние после холецистэктомии - у второй. Хорошую переносимость лингвальных таблеток нимулида у больных РА следует отметить особо, так как практически у всех этих пациентов он назначался в сочетании с базисными препаратами и/или ГК.

Заключение

Нимулид относится к новому поколению НПВП, механизм действия которых связан с селективным ингибиро-

нием ЦОГ-2. Помимо этого, эффект нимулида опосредуется влиянием на такие параметры, как активность фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли альфа, а также протеиназа и гистамина, что обеспечивает его высокую эффективность и хорошую переносимость у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, что было подтверждено результатами представленного исследования.

Кроме того, по нашим данным, препарат хорошо сочетается как с основными болезнью-модифицирующими препаратами у больных РА, так и с рядом антигипертензивных средств, таких как ингибиторы АПФ и селективные бета-блокаторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 1971, 231, 232-235
2. Mitchell J.A., Warner T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br.J.Pharmacol.*, 1999, 128, 1121-1132
3. Tavares I.A., Bishai P.M., Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclo-oxygenases. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1995, 45, 1093-1096
4. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.R. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 7563-7568
5. Warner T.D. Introduction to "Nimesulide: Beyond COX-2". *Clin. Exp. rheumatol.*, 2001, 19(1), S1-S2.
6. Nimesulide: A multifactorial therapeutic approach to the inflammatory process? A 7-year clinical experience. *Drugs*, 1993, 46 (S1)
7. Magni E. Nimesulide an overview. *Drug Invest.*, 1991, 3, suppl. 2, 1-3
8. Ceserani R., Casciarri I., Cavallotti E. et al. Action of nimesulide on rat gastric prostaglandins and renal function. *Drug Invest.*, 1991, 3, Suppl.2, 14-21.
9. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr.Rheum.*, 1988, 31, 315-324.

Поступила 8.01.04

Abstract

R.M. Balabanova, T.P. Grishaeva, O.V. Stepanets

Nimulid efficacy and tolerability in patients with rheumatic diseases

Objective. To study efficacy and safety of nimulid.

Material and Methods. 33 pts with different rheumatic and vascular diseases were included in an open clinical trial of nimulid. Nimulid was administered 100-200 mg/day during 30 days. Disease modifying therapy was remained unchanged. Clinical and laboratory parameters were assessed before the start and after the end of therapy.

Results. Significant improvement of all joint symptoms was achieved. 22(66,6%) pts showed good and 11(33,3%) - fair effect. Adverse events revealed in 5(7%) pts were mild and did not lead to the drug withdrawal. All adverse events were completely reversible.

Conclusion. Our data show high efficacy and good tolerability of nimulid in this pts category.

Key words: *rheumatoid arthritis, osteoarthritis, nimulid, cyclooxygenase 2 inhibitors.*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВИТРУМ-ОСТЕОМАГА И КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

И.С. Дыдыкина, Ю.В. Муравьев
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность длительного приема Витрум® Остеомага при профилактике остеопороза у больных ревматоидным (РА) на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК).

Материал и методы. 50 больных РА жен. в возрасте от 50 до 70 лет, с остеопенией, с менопаузой длительностью не менее двух лет, получающие низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) (до 15 мг преднизолона/сут) были включены в открытое, рандомизированное, сравнительное 12-мес. изучение эффективности и безопасности препарата Витрум® Остеомаг per os по 1 табл. 2 раза/сут и карбоната кальция по 1500 мг/сут. Больные распределены в две группы по 25 чел. Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выполнена на рентгеновском компьютерном костном денситометре QDR 1000 plus Hologic (США).

Результаты. Через год лечения показатель МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра у больных РА, принимавших Витрум® Остеомаг, был достоверно выше, чем у больных, принимавших карбонат кальция. Переносимость препарата хорошая.

Заключение. Витрум® Остеомаг стабилизирует МПКТ у больных РА в постменопаузе на фоне терапии ГК и может быть включен в комплексную терапию для профилактики постменопаузального остеопороза (ОП) и ОП, индуцированного ГК.

Ключевые слова: Витрум® Остеомаг, глюкокортикоиды, менопауза, остеопороз, ревматоидный артрит.

Остеопенический синдром при ревматоидном артрите (РА) – явление доказанное, достаточно хорошо изученное, многократно подтвержденное и описанное, в том числе отечественными исследователями [1,2,3,4,5]. Интерес к проблеме снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в нашей стране в последние десять лет обусловлен, в том числе, появившейся возможностью неинвазивного контроля за ее динамикой при помощи рентгеновских, фотонных и ультразвуковых абсорбциометров (денситометров), а также количественных компьютерных томографов [6,7,8,9,10].

При изучении патогенеза остеопороза (ОП) у больных РА, помимо анализа общепринятых факторов (пол, возраст наступления менархе и менопаузы, длительность менопаузы, особенности питания, физической активности, вредных привычек и т.д.), большое внимание уделяется оценке активности иммунного воспаления, степени функциональной недостаточности суставов, метаболическим нарушениям, сопутствующим заболеваниям, длительности применения болезнь-модифицирующих препаратов, характеру противовоспалительной терапии, в том числе использованию глюкокортикоидов (ГК), которые ассоциируются с потерей костной массы и увеличением риска переломов [11,12,13,14].

Разработаны основные принципы, сформулированы задачи профилактики и лечения постменопаузального и стероидного ОП, конечной целью которых является предупреждение переломов [15,16]. В 1996 г. рабочая группа по ОП Американской Коллегии Ревматологов рекомендовала при длительном применении ГК, как минимум, назначение комбинации витамина Д и препаратов кальция. Такого же мнения придерживаются члены Российской Ассоциации по остеопорозу [17,18,19,20,21].

Опубликованы результаты многочисленных исследований по применению различных фармпрепаратов в терапии стероидного ОП у больных РА. Следует отметить, что используются практически все существующие антиостеопоротические средства [22,23,24,25,26,27]. Однако поиск оптимальной комбинации для профилактики постменопаузального и стероидного ОП продолжается.

Витрум® Остеомаг относится к средствам для профилактики и лечения ОП. В его состав входят: карбонат кальция 1500 мг, витамин Д3 (холекальциферол) – 200 МЕ, магний (окись) – 40 мг и микроэлементы: цинк (окись) – 7,5 мг, медь (окись) – 1 мг, марганец (сульфат) – 1,8 мг, бор (натрия борат) – 250 мкг.

Перечисленные химические элементы принимают участие в ремоделировании костной ткани, в процессах кальцификации кости, образовании прочных связей с фосфатными группами, обновлении органического матрикса костной ткани, продукции коллагена I типа, способствуют увеличению плотности кости, задерживают экскрецию кальция и магния с мочой, принимают участие в ферментативных реакциях [28,29,30,31,32,33,34].

Цель настоящей работы – в открытом, сравнительном, рандомизированном, длительном (в течение 12-месяцев) исследовании изучить эффективность, переносимость и безопасность Витрум® Остеомага при профилактике ОП у больных РА в постменопаузе на фоне противовоспалительной терапии ГК.

Материал и методы

В исследование включено 50 женщин с достоверным диагнозом РА по критериям Американской Коллегии Ревматологов 1987 г., отвечающих следующим критериям: возраст от 50 до 70 лет, наличие менопаузы длительностью не

менее двух лет, применение противовоспалительной терапии ГК (до 15 мг преднизолона/сут), с остеопенией в поясничном отделе позвоночника и/или шейке бедра, установленной с помощью дихроматической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), значения МПКТ составляют от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений по Т-критерию (отклонение от пика костной массы).

В исследование не включались пациентки с компрессионными переломами тел позвонков или проксимального отдела бедра в анамнезе, индивидуальной непереносимостью компонентов Витрум®Остеомага, нарушением функции печени, почек, мочекаменной болезнью, хроническим тромбозом, первичным гипер- или гипопаратиреозом, тиреотоксикозом и сахарным диабетом, осложненным полинейропатией или нефропатией. Прием эстрогенов, кальцитонина, бисфосфонатов, препаратов фтора был исключен за 3 месяца до включения в исследование.

Таким образом, в исследование были включены больные РА, без ОП, но с остеопенией, имеющие, как минимум, два фактора риска: физиологическую менопаузу (эндогенный фактор) и терапию ГК (экзогенный фактор), которые являются показанием для назначения профилактического лечения.

Больные были рандомизированно распределены в две группы (основную и группу сравнения) по 25 чел в каждой. Пациенткам основной группы был назначен Витрум®Остеомаг рег ос по 1 табл 2 раза/сут, пациенткам группы сравнения – карбонат кальция рег ос по 1 порошку 2 раза/сут (1500 мг/сут) при нормальном потреблении кальция с пищей. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по всем изучаемым показателям.

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Основная группа n = 25	Группа сравнения n = 25
Возраст, годы	59,3±9,1	57,6±7,6
Длительность болезни, годы	9,4±3,6	8,9±4,1
Длительность менопаузы, годы	11,1±9,7	10,0±7,1
Возраст наступления менопаузы, годы	47,4±2,3	48,2±2,1

Клиническое обследование пациентов проводили в начале исследования, на третий, шестой, девятый и двенадцатый месяц лечения с определением биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, фосфор, активность щелочной фосфатазы, креатинин сыворотки крови, суточная экскреция кальция с мочой).

Оценивали интенсивность боли в суставах, шейном и поясничном отделах позвоночника по пяти-балльной шка-

ле (0 баллов – нет боли, 1 – небольшая боль, 2 – умеренная, 3 – сильная боль, 4 – очень сильная), эффективность лечения по мнению врача и больного (лучше, без изменений, хуже), а также влияние терапии на состояние волос, ногтей, зубов, десен, кожи (лучше, без изменений, хуже).

Оценка МПКТ выполнена методом DXA (биэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) на рентгеновском компьютерном костном денситометре QDR 1000 plus Hologic (США) в проксимальном отделе бедренной кости и L1-L4 и представлена в абсолютных значениях (г/см²) и в величинах стандартного отклонения от пика костной массы (SD).

Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы "Statistica 5,5". Анализ качественных показателей осуществлен с помощью теста χ^2 , количественных показатели с помощью непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Из 50 больных, включенных в исследование, полный 12-мес курс завершили 44 чел, по 22 в каждой группе. В течение первых трех месяцев препарат был отменен у двух больных из группы сравнения из-за развития нежелательных реакций; одна пациентка из основной группы отозвала согласие на участие в исследовании. В течение последующих трех месяцев у двух больных основной группы препарат был отменен по причинам, не связанным с приемом Витрум®Остеомага: у одной – проведено оперативное лечение в Онкологическом центре по поводу опухоли молочной железы, у другой – выявлен амилоидоз с поражением почек. После семи месяцев наблюдения выбыла одна больная из группы сравнения в связи со сменой места жительства.

При анализе интенсивности боли получены данные (табл. 2), свидетельствующие о достоверном ее снижении в шейном отделе позвоночника на фоне лечения в обеих группах. Статистически достоверно значимые изменения интенсивности боли в спине и суставах получены в основной группе больных, получавших Витрум®Остеомаг.

Оценки эффективности проводимой терапии у больных РА по мнению врача и больного полностью совпали. В 52,5% случаев врач и пациент отметили клиническое улучшение в основной группе, в 46,8% – в группе сравнения. Состояние осталось без изменений у 36,4% больных основной группы и 34,3% – группы сравнения. Ухудшение отметили 11,1% больных, получавших Витрум®Остеомаг, и 18,9% – карбонат кальция. В основной группе улучшилось состояние волос, ногтей, зубов, десен, кожи у 21,7% больных, осталось без изменений у 78,3%, в группе сравнения улучшение отметили 17,4% больных, отсутствие изменений – 82,6%.

В течение всего периода наблюдения не отмечено значимых изменений биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных РА в обеих группах.

При анализе динамики МПКТ получены следующие данные: отклонение от пика костной массы в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) в основной группе до лечения

ДИНАМИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Таблица 2

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения n=25	после лечения n=22	до лечения n=25	после лечения n=22
Боль в шейном отделе позвоночника (баллы)	3,3±0,6	1,5±0,9*	1,8±1,0	1,2±1,0*
Боль в спине (баллы)	1,5±0,9	0,7±0,8*	1,8±1,3	1,1±0,9
Боль в суставах (баллы)	2,5±0,7	1,8±0,8*	2,5±0,8	2,0±0,7

* $p < 0,05$

Таблица 3

ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ (г/см²)

Область измерения	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения n=25	после лечения n=22	до лечения n=25	после лечения n=22
L1-4	0,820±0,095	0,830±0,075	0,846±0,097	0,830±0,092*
Neck	0,654±0,060	0,655±0,055	0,695±0,070	0,692±0,063

* p < 0,05

составило $-1,88 \pm 0,77$ стандартных отклонений (SD), в группе сравнения $-1,83 \pm 0,81$ SD; в шейке бедра в основной группе отклонение от пика костной массы составило $-1,78 \pm 0,53$ SD, в группе сравнения $-1,41 \pm 0,66$ SD.

Абсолютные значения МПКТ (табл. 3) в L1-4 до лечения в основной группе составляли $0,820 \pm 0,095$ г/см², через 12 мес лечения стали $0,830 \pm 0,075$ г/см², положительная динамика составила $2,1 \pm 8,3\%$. В группе сравнения отрицательная динамика МПКТ составила $-1,5 \pm 3,5\%$. Получены достоверные различия динамики МПКТ в L1-4 между группами. Внутри групп достоверные различия отсутствуют.

Положительная динамика МПКТ в области шейки бедра в основной группе составила $0,3 \pm 6,9\%$. Отрицательная динамика МПКТ в группе сравнения $-0,1 \pm 5,9\%$.

Жалобы на дискомфорт при приеме Витрум®Остеомага в течение первых трех месяцев лечения предъявляли 4 чел (по одному случаю - чувство тяжести в желудке, неприятного привкуса во рту, запор, не требующий медикаментозной коррекции и изжога). По мере дальнейшего приема препарата эти явления прошли самостоятельно и не потребовали отмены лечения. Пациенты, получавшие карбонат кальция, в течение всего периода лечения предъявляли жалобы на запоры (3 случая в течение первых трех ме-

сяцев лечения, в т.ч. два, потребовавших отмены препарата, 2 случая через 6 месяцев наблюдения, 4 случая через 12 месяцев). У одной пациентки из группы сравнения в возрасте 69 лет с давностью заболевания РА и длительностью приема ГК до года через 5 месяцев наблюдения произошел перелом луча в типичном месте при падении во время гололеда. В группе сравнения в первые три месяца лечения отмечен один случай цистита и два случая боли в области проекции почек. За весь период наблюдения неблагоприятные реакции возникли у 16 % больных в основной группе и у 48% - в группе сравнения.

Таким образом, Витрум®Остеомаг - новое эффективное средство, которое может быть рекомендовано для включения в комплексную терапию больных РА с целью профилактики развития постменопаузального ОП, а также профилактики ОП, индуцированного приемом ГК. Витрум®Остеомаг стабилизирует минеральную плотность костной ткани. Препарат безопасен, частота наблюдавшихся неблагоприятных реакций при его приеме была значительно меньше, чем при приеме карбоната кальция. Неблагоприятные реакции были слабо выражены и не потребовали отмены препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Шемеровская Т.Г. и др. Особенности развития стероидного остеопороза у больных ревматоидным артритом и возможности его профилактики активными метаболитами витамина Д. Остеопороз и остеопатии, 1998, 3, 28-31.
- Власова И.С., Гукасян Д.А., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом. Остеопороз и остеопатии, 1999, 2, 14-17.
- Насонов Е.Л., Насонова М.Б., Гукасян Д.А. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные. Остеопороз и остеопатии, 2000, 2, 4-7.
- Супоницкая Е.В. Влияние низких доз глюкокортикоидов на деструкцию суставов и минеральную плотность костной ткани при раннем ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматол., 2003, 4, 78-81.
- Касумова К.Я., Сатыбалдыев А.М., Иванова М.М., Смирнов А.В. Остеопороз и его осложнения у больных ревматоидным артритом, начавшимся в пожилом возрасте. Научно-практич. ревматол., 2003, 2 (приложение), 56.
- Спиртус Т.В. Распространенность остеопороза и остеопении в популяционной выборке лиц 50 лет и старше по количественной оценке минеральной плотности костной ткани. Автореф. к.м.н., М, 1997.
- Беляева Е.А., Сороцкая В.Н. Скрининг минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста. Научно-практич. ревматол., 2001, 3, 15.
- Раскина Т.А., Ушаков А.В. Оценка состояния костной ткани методом компьютерной томографии у больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2001, 1, 20-22.
- Dykman T.R., Gluck O.S., Murphy W.A. et al. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthr.Rheum., 1985, 28, 361-368.
- Martin J.C., Munro R., Campbell M.K., Reid D.M. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: Comparison with axial measurements. Br.J.Rheumatol., 1997, 36, 1, 43-49.
- Saag K.G., Criswell L.A., Sems K.M. et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. Arthr. Rheum., 1996, 39, 11, 1818-1825.
- Slegg D.O., Egger M.J., Ward J.R. Osteoporotic vertebral compression fractures in rheumatologic patients treated with prednisone. Arthr. Rheum., 1983, 26, 47.
- Cortet B., Flipo R.M., Blanckaert F., et al. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. Rev. Rheum. Engl. Ed., 1997, 64, 7-9, 451-458.
- Dequeker J., Maenaut K., Verwilghen J., Westhovens R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 1995, 13, 12, 21-26.
- Bijlsma J.W. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. Ann. Rheum.Dis., 1997, 56, 507-509.
- Sambrook P.N. Which treatments are effective in preventing and treating glucocorticoid-induced bone loss: comment on the American College of Rheumatology recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [letter]. Arthr.Rheum., 1997, 40, 1550-1551.
- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the preven-

- tion and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr.Rheum.*, 1996, 39, 1791-1801.
18. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М, КРОН-ПРЕСС, 1996, С 208.
 19. Руководство по остеопорозу (под редакцией Беневолентской Л.И.). М, БИНОМ Лаборатория знаний, 2003, 262-282, 321-338.
 20. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М, СТИН, 109-118.
 21. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М, 1998, 61-74.
 22. Дыдыкина И.С., Муравьев Ю.В. Влияние отечественного бисфосфоната ксидифон на минерализацию костной ткани у больных ревматоидным артритом: двойное слепое 12-месячное исследование. *Клинич. ревматол.*, 1996, 1, 42-45.
 23. Купавцева Е.А., Клюквина Н.Г. Балабанова Р.М., Лебедева Т.В., Смирнов А.В. Изменение обмена и минеральной плотности костной ткани при 6 месячной терапии оссином у больных ревматоидным артритом. *Научно-практич. ревматол.*, 2003, 4, 53-57.
 24. Kotaniemi A., Piirainen H., Paimela L. et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J.Rheumatol.*, 1996, 23, 11, 1875-1879.
 25. Eggemeijer F., Papapoulos S.E., Van Paasen H.C. et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. *Arthr.Rheum.*, 1996, 39, 3, 396-402.
 26. Hall G.M., Daniels M., Doyle D.V., Spector T.D. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthr.Rheum.*, 1994, 37, 11, 1499-1505.
 27. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: A 3 years follow up. *J.Rheumatol.*, 1996, 23, 6, 995-1000.
 28. Дедух Н.В., Бенгус Л.М., Басти А. Магний и костная ткань. (Обзор литературы и собственные данные). *Остеопороз и остеопатии*, 2003, 1, 18-21.
 29. Strain J.J. A reassessment of diet and osteoporosis: possible role for copper. *Med. Hypoth.*, 1998, 27, 333-338.
 30. Conlan D, Korula R, Tallentire D. Serum copper levels in elderly patients with femoral-neck fractures. *Age Ageing.*, 1990, 19, 212-214.
 31. Nielsen F.H., Hunt C.D., Mullen L.M., Hunt J.R. Effect of dietary boron on mineral, estrogen and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J.*, 1987, 1, 394-397.
 32. Folders J., Herzberg M., Leichter I. et al. Increased urinary zinc in postmenopausal osteoporosis. In: Christiansen C., Johansen J.S., Riis B.J., eds. *Osteoporosis, Denmark: Osteopres*, 1987, 717-718.
 33. Freudenheim J.L., Johnson N.E., Smith E.L. Relationship between usual nutrient intake and bone mineral content of women 35-65 years of age: longitudinal and cross sectional analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1986, 44, 863-876.
 34. Reginster J.Y., Strause L., Deroisy R. et al. Preliminary report of decreased serum magnesium in postmenopausal osteoporosis. *Magnesium*, 1989, 8, 106-109.

Поступила 29.01.04

Abstract

I.S. Dydykina, Y.V. Muravyov

Vitrum Osteomag and calcium carbonate efficacy comparative assessment in pts with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids.

Objective. To study efficacy and safety of Vitrum Osteomag (VO) in prophylaxis of osteoporosis in pts with rheumatoid arthritis (RA) during 12 months.

Material and Methods. 50 female with osteopenia confirmed with densitometry were included aged 50 to 70 years in the menopause for more than 2 years receiving small doses of glucocorticoids (<15 mg/day). In an open randomized comparative study of efficacy and safety of VO was administered to 25 pts per os a tablet twice a day and 25 pts received calcium carbonate powder 1000 mg/day for prophylaxis of steroid osteoporosis in RA pts consuming normal quantity of calcium with food.

Results. After one year of therapy in pts treated with VO lumbar and femoral BMD was significantly higher than in those receiving calcium carbonate. Tolerability of the drug was good.

Conclusion. VO stabilizes BMD in postmenopausal RA pts receiving glucocorticoid therapy and may be included in complex therapy for prophylaxis of steroid osteoporosis.

Key words: *Vitrum Osteomag, glucocorticoids, menopause, osteoporosis, rheumatoid arthritis.*

ЛЕКЦИЯ

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

С.С. Якушин, Е.Ф. Якушина
Государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова, Рязань

Изучение депрессивных расстройств (ДР) при соматических заболеваниях в последние годы приобретает всё большую актуальность.

Распространённость ДР в общей популяции в 90-е годы составила 5-10% против 0,4-0,8% к началу 60-х годов [39, 40, 33] и заболеваемость приближается к 3%, что позволяет говорить о приближающейся неинфекционной эпидемии депрессий [25]. По данным ВОЗ и Всемирного Банка, основанным на прогнозах Гарвардской школы здравоохранения [13, 16], к 2021г. ожидается, что депрессия выйдет на второе место после ИБС как причина сокращения продолжительности работоспособной полноценной жизни человека, опередив даже травматизм и цереброваскулярные заболевания.

Распространённость ДР среди пациентов, страдающих соматическими заболеваниями, ещё выше и составляет 22-33% [36]. Следует отметить, что из всех психических расстройств у больных соматического профиля наиболее частыми являются именно ДР [26].

Высокие показатели временной нетрудоспособности и инвалидизации (превышающие такие распространённые причины инвалидизации, как остеоартроз и хронические обструктивные болезни легких - ХОБЛ), высокий процент самоубийств при ДР являются причинами, объясняющими огромные экономические потери; так ежегодная стоимость ДР в США составляет 43,7 млрд долларов [44].

Однако, помимо большой распространённости и экономических потерь, актуальность проблемы ДР объясняется значительной сложностью диагностики, а также синдромом взаимного отягощения с соматическими заболеваниями.

Трудности диагностики ДР объясняются тем, что подавляющее большинство пациентов с ДР (80 - 95%), наблюдаются у врачей общей практики, образуя так называемый феномен айсберга, предложенный Уаттом ещё в 1966г., и только единицы больных ("верхушка айсберга") - консультируются у психиатров [41]. А для терапевта, врача узкой специальности или общей практики диагноз ДР весьма затруднителен из-за ограничений во времени, неадекватного медицинского образования, и вообще ДР не является "его диагнозом".

Другими причинами гиподиагностики ДР являются социальная стигматизация больных - боязнь психиатрического диагноза; маскированные депрессии, протекающие под видом соматических заболеваний; коморбидное соматическое заболевание, клиническая картина которого затрудняет диагностику ДР; так называемое молчаливое соглашение, когда врач и пациент считают, что проще говорить о соматических, а не о депрессивных симптомах [25].

Вместе с тем следует помнить, что в редких случаях может быть и гипердиагностика ДР, когда в дебюте некоторых соматических заболеваний (опухоли, рассеянный склероз) единственным клиническим диагнозом может быть депрессия [28].

Таким образом, становится понятной необходимость знания вопросов диагностики, лечения и наблюдения врачами общей практики и узких терапевтических специальностей ДР [9, 11, 12, 17, 25].

Следует особенно подчеркнуть важность работы, которую проводят в этом направлении психиатры совместно с врачами других специальностей (акад. А.Б. Смулевич - в области кардиологии; проект НИИ психиатрии МЗ РФ по диагностике и лечению ДР в первичной медицинской сети - проф. В.Н. Краснов; образовательные программы по диагностике и лечению ДР - проф. Н.А. Корнетов).

Итак, "депрессия" (от латинского - подавление, угнетение) - психическое расстройство, оказывающее существенное влияние на социальную адаптацию и качество жизни и характеризующееся патологическим снижением настроения и пессимистической оценкой себя и своего положения в окружающей действительности, торможением интеллектуальной и моторной деятельности, ослаблением побуждений и соматовегетативными нарушениями [28]. Следует отметить, что многие ведущие отечественные терапевты (М.Я. Мудров, Г.И. Захарьин, С.П. Боткин, Д.Д. Плетнёв, Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников) отводили психическим нарушениям важное место в этиологии и патогенезе ряда соматических заболеваний. Хорошо известны слова Д.Д. Плетнёва о взаимосвязи психических и соматических проявлений: «Нет соматических болезней без психических, из них вытекающих отклонений, как нет психических заболеваний, изолированных от соматических симптомов» [19].

В патогенезе ДР существенное значение принадлежит нарушениям нейромедиаторного обмена. Моноаминовые нейромедиаторные пути ответственны за настроение, эмоциональную сферу, состояние бодрствования и сна, двигательную активность [16]. Дефицит моноаминов - норадреналина, дофамина и, особенно, серотонина - или их псевдодефицит (нормальный уровень моноаминов при количественных или чувствительных нарушениях синаптических рецепторов) приводят к нарушению синаптической передачи импульсов и формированию ДР [6, 38].

В современной классификации (МКБ - 10) выделяется основное понятие ДР - депрессивный эпизод, имеющий определённые диагностические критерии (основные и дополнительные) [8, 25].

Основные симптомы:

- подавленность настроения, по степени выраженности безусловно не соответствующая нормальному для данного пациента, сохраняющаяся на протяжении не менее двух недель ежедневно или большую часть времени;
 - потеря интереса или удовольствия от ранее приятной деятельности;
 - снижение энергии и выраженная утомляемость.
- Дополнительные симптомы:
- сниженная способность к сосредоточению и вниманию;
 - снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
 - идеи виновности и унижения (даже при лёгких депрессиях); мрачное и пессимистическое видение будущего;
 - идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства;

- нарушенный сон;
- нарушенный аппетит.

В классификации выделяют три степени тяжести ДР (лёгкая, умеренная и тяжёлая), для которых характерны перечисленные выше симптомы, численность и степень выраженности которых определяют степень тяжести депрессии, а также клинические, лечебные и социально-реабилитационные мероприятия. При лёгком ДР имеются 2 основных и 2 дополнительных симптома; при умеренном - 2 основных и 4 дополнительных симптома; при тяжёлом - 3 основных и 5 дополнительных симптомов.

Очень важным аспектом в диагностике ДР является умение вести клиническую беседу. Существуют определённые рекомендации о создании неформальной обстановки для общения с пациентом; о начале беседы с вопросов, требующих развёрнутого ответа; о переходе к основной части, направленной на диагностику ДР, с рекомендуемыми вопросами (чувствуете себя подавленным? имеется ли у Вас нервозность? колебания настроения в течение дня?, получаете ли вы удовольствие от прежних занятий? и др.) и нежелательными (у Вас депрессия?) [35].

Интересны рекомендации J. Williams по использованию в диагностике ДР одного единственного вопроса: "Находились ли вы в подавленном настроении или испытывали печальные чувства в течение длительного времени в прошлом году?", который по эффективности диагностики практически не отличается от опросника, содержащего 20 вопросов [43].

Здесь очень логичен вопрос, а зачем врачу терапевту, ревматологу и т.д. заниматься диагностикой депрессии, тем более что время работы с пациентом, особенно на поликлиническом этапе жёстко лимитировано. Безусловно прошле и стратегически правильнее направить этого пациента на консультацию к психиатру. Однако зная, что большинство пациентов не выполняют эту рекомендацию, мы должны сами уметь диагностировать и лечить ДР.

В последнее время появились работы, доказывающие, что правильная диагностика и эффективное лечение ДР возможны в общемедицинской практике [5]. Тем более что далеко не все больные с ДР нуждаются в обязательной психиатрической помощи.

ДР в общемедицинской практике можно подразделить на следующие [25]:

- соматогенные;
- эндогенные;
- психогенные (реактивные, нозогенные).

Соматогенные депрессии - ДР, возникающие на фоне соматических, как правило, хронических, тяжело протекающих заболеваний (ИБС, рак, СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия, астма, сахарный диабет, хронический колит и др.) [14, 21, 22, 25].

Следует отметить, что особенно в самые последние годы отмечается заметный прогресс в изучении ДР в области кардиологии. Поэтому не случайно в 2002г. на III национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург) один из ведущих симпозиумов под председательством академика В.А. Чазова и А.Б. Смулевича был посвящён этой проблеме. Тем более, что депрессия представляется как новый фактор риска ИБС и предиктор коронарной смерти: смертность больных, перенёвших инфаркт миокарда (ИМ) и страдающих ДР, в 3-6 раз выше, чем у больных ИМ без ДР [20, 34].

К сожалению, в области ревматологии в нашей стране исследования ДР немногочисленны [10, 15, 29]. Перспективность таких исследований при ревматических заболеваниях основывается на схожести патофизиологических аспектов боли и ДР, а также новых данных о нарушениях иммунной системы провоспалительного характера: Т- лимфоцитов, цитокинов - ИЛ - 1, ФНО, выявленных при ДР и хорошо известных при ревматических болезнях.

Наиболее часто приводящими к возникновению депрессии ревматическими заболеваниями являются: фибромиалгия, синдром боли в нижней части спины, системная

красная волчанка, ревматоидный артрит, остеоартроз, склеродермия, ревматические пороки сердца с хронической сердечной недостаточностью и др. [1, 7, 10, 25, 29].

Фибромиалгия является одним из частых заболеваний (синдромов) в амбулаторной практике врача в развитых странах мира, занимая 2-3 место среди причин обращения к ревматологу (в отечественной практике устанавливается крайне редко). Частота ДР при фибромиалгии приближается к 75-80%, что объясняет отсутствие единого мнения на депрессию как на причину или следствие синдрома фибромиалгии. При этом в семьях больных фибромиалгией отмечается более высокая частота больших депрессий. Главный клинический симптом боли, подтверждённый болезненностью в определённых анатомических местах, выраженные функциональные (вегетативные) нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и урогенитальной систем и др. привели к формированию мнения о синдроме фибромиалгии как варианте психосоматического заболевания или одном из проявлений соматизированной депрессии. Наконец, в лечении фибромиалгии эффективными оказываются антидепрессанты, обладающие и анальгетическим эффектом.

Выделенный в последнее время (в МКБ - 10) синдром боли в нижней части спины, являющийся мультидисциплинарной проблемой, также нередко может быть проявлением ДР.

При различных вариантах течения СКВ могут отмечаться как соматогенные, так и реактивные (психогенные) депрессии. При этом указывается на важную роль внешних психосоциальных факторов в возникновении ДР, что может объяснять, почему не во всех случаях отмечается чёткая корреляция депрессии, клинических проявлений СКВ и эффективности лечения ("независимость депрессии"). Пролонгированный прием глюкокортикоидов в больших дозах при СКВ является дополнительным фактором, могущим вызывать ДР.

При ревматоидном артрите (РА) частота ДР нарастает с увеличением продолжительности болезни. Считается, что зависимость депрессии при этом заболевании определяется рядом клинических признаков: числом болезненных суставов, индексом Ричи, длительностью утренней скованности, степенью функциональных нарушений, эффективностью проводимой терапии, а также полом больного (у женщин, больных РА, риск ДР выше, чем у мужчин).

При остеоартрозе частота депрессий увеличивается с возрастом пациента и возрастом стадии заболевания. У больных пожилого возраста с тяжёлым поражением суставов (например, инвалидизирующий коксартроз) частота ДР может достигать 50%.

Важнейшим критерием, указывающим на соматогенный вариант ДР в таких случаях, является непосредственная зависимость степени выраженности и динамики клинических проявлений соматического заболевания и депрессии.

Следует отметить, что в диагностике ДР при терапевтических, в том числе и ревматических заболеваниях, имеют значение следующие нарушения психосоматических корреляций:

- несоответствие проявлений соматовегетативных расстройств тяжести и характеру основного заболевания, например, стойкие полиартриталгии и миалгии у больных с минимальными нарушениями костно - суставной системы;
- несоответствие динамики соматовегетативных расстройств характеру клинического течения соматического заболевания: сохранение болей в суставах, мышцах, позвоночнике, несмотря на уменьшение активности иммунновоспалительного процесса, достигнутое на фоне адекватной терапии, и наоборот, изменчивость соматовегетативных симптомов при отсутствии динамики ревматического заболевания.

ДР при ревматических заболеваниях зависят от динамики соматической патологии: проявляются при прогрессиру-

вании и редуцируют при обратном развитии симптоматики основного заболевания [25].

К дополнительным факторам риска возникновения ДР при ревматических заболеваниях относятся климактерический период у женщин и пожилой возраст. Указывается, что наличие у пожилых женщин симптомов депрессии повышает общую смертность от различных соматических заболеваний [42].

Второй вид ДР – это *эндогенные депрессии*, относящиеся к психогенным заболеваниям, нередко возникающим впервые в подростковом и юношеском возрасте и являющиеся, главным образом, делом внимания психиатров. Для врача терапевта и ревматолога большое практическое значение имеет группа маскированных депрессий – атипичных депрессий, протекающих под маской различных соматических заболеваний, в том числе ревматических. Следует отметить, что маскированные депрессии могут относиться не только к эндогенным депрессиям, но и иметь другие механизмы формирования (например, невротическая депрессия). Атипичные ДР составляют до 40% всех депрессий и очень часто встречаются в общей медицинской практике.

У таких больных диагностика представляет значительные сложности, так как в большинстве случаев приходится идти по пути исключения соматической патологии, а это означает большое количество разнообразных методов обследования и лечения, не приносящих результата и усугубляющих обычное течение ДР.

Известное утверждение А. Шопенгауэра: "Здоровье органов утверждается их отрицанием" как нельзя лучше соответствует диагностическому процессу при соматизированных депрессиях.

Наиболее распространёнными клиническими "масками" ДР являются стойкие, хронические алгии (встречаются у 50% больных с соматизированными депрессиями). Боль как проявление маскированной депрессии может локализоваться практически в любой части тела (артралгия, спондиалгия, фибромиалгия, цефалгия, кардиалгия, невралгия, абдоминалгия).

Кроме того, в общей медицинской практике ДР проявляются масками в форме вегетативных, соматизированных расстройств: синдром вегетососудистой дистонии (сердцебиение, головокружение); функциональные нарушения внутренних органов; нейродермит, кожный зуд; нарушение терморегуляции; сенсорные нарушения (гиперестезия, парестезия и др.); анорексия, булимия [25]. В диагностике ДР следует обращать внимание на следующие моменты:

- анамнез (депрессивные эпизоды, суицидные попытки);
- отягощённая наследственность (депрессивные состояния, алкоголизм и суициды у ближайших родственников);
- большое количество разнообразных жалоб при отсутствии объективных признаков соматической патологии;
- периодичность (сезонность) проявления симптоматики болезни;
- суточный ритм самочувствия с улучшением в вечернее время;
- регулярное обращение за медицинской помощью к врачам различных специальностей;
- неэффективность стандартной терапии предполагаемого соматического заболевания и улучшение на фоне приёма антидепрессантов.

Третий вид обсуждаемых сегодня депрессий – это *психогенные (реактивные)* ДР, развивающиеся в результате мощных психотравмирующих воздействий на человека [25,30]. ДР, возникающие у соматических больных – нозогенные депрессии [24], которые отражают реакцию личности на болезнь, нередко возникают, когда пациенты впервые узнают о наличии у них серьёзного заболевания или когда болезнь приобретает прогрессирующее течение, угрожающая потерей не только трудоспособности или инвалидизацией, но и жизни пациента. Нозогенные ДР могут быть

кратковременными (1-2 месяца) и затяжными (до 1 года). Первым свойственны лёгкие проявления ДР и способность самостоятельно проходить по мере улучшения течения соматического заболевания. Затяжные нозологические ДР связаны с психотравмирующим влиянием хронического заболевания (выраженная симптоматика, частота госпитализаций с необходимым обследованием и лечением, потеря трудоспособности и др.) проявляются более стойкой и яркой клинической симптоматикой и в случае хронизации могут приобретать черты эндогенных ДР.

Врачу интернисту и ревматологу следует также помнить о ДР, индуцированных различными лекарственными средствами. Депрессогенными свойствами обладают следующие препараты: гормональные средства (глюкокортикоиды, анаболические стероиды); антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат); интерфероны; гипотензивные (резерпин, клонидин, метилдофа, апрессин); бета-адреноблокаторы (пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин); противогрибковые антибиотики (амфотерецин В); гиполипидемические (холестирамин, правастатин); блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов (циметидин, ранитидин); антиаритмики I класса (прокаинамид).

Если на фоне назначения (или увеличения дозы) лекарственных препаратов возникает ДР, то следует рассматривать этот препарат как одну из причин депрессии. Вместе с тем следует помнить, что депрессогенный побочный эффект названных препаратов не является противопоказанием к их назначению.

В диагностике ДР врачом общей медицинской практики дополнительное значение приобретают психометрические опросники. Одним из наиболее известных является госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), предназначенная для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов как соматического стационара, так и амбулаторных больных [37]. Её преимущество в простоте заполнения, обработки результатов, при этом не требуется участия психиатра. Однако шкала не является ведущим диагностическим инструментом при ДР, а используется лишь как дополнительный метод диагностики [25].

Основной задачей врача непсихиатрической специальности является диагностика ДР, выходящих за пределы психо-эмоциональной реакции больного на соматическое неблагополучие. Далее рекомендуется объяснение пациенту необходимости консультации у специалиста (при тяжёлой, затяжной депрессии, суицидогенных мыслях) или самостоятельное назначение лечения ДР при продолжении терапии соматического заболевания, успешность которой имеет психотерапевтический характер и помогает в лечении ДР [13, 18].

Эффективное лечение антидепрессантами в общей медицинской и, в частности, ревматологической практике обусловлено не только грамотным выбором препарата, суточной дозой применения и длительностью курсового лечения, но и обязательным учётом побочных эффектов антидепрессантов, возможности их назначения при ревматических заболеваниях, сочетания с антиревматическими лекарственными препаратами.

Несмотря на то, что история открытия антидепрессантов насчитывает около 50 лет (с 1957г.), именно в последнее десятилетие появились препараты II поколения, преимущество которых связано не столько с выраженностью антидепрессивного эффекта (здесь они не превосходят трициклические антидепрессанты), сколько со значительно лучшей переносимостью вследствие меньшего числа побочных эффектов (кардио-, гепато-, нейротоксических, присущих амитриптилину и антидепрессантам I поколения).

Понятно, что препаратами выбора в лечении ДР при соматической патологии становятся антидепрессанты II поколения [2,13,23,24].

В число новых антидепрессантов с предпочтительным использованием в психосоматике входят препараты с различными механизмами действия:

- селективные ингибиторы обратного захвата (СИОЗ) серотонина: флуоксетин, циталопрам, пароксетин (в средней суточной дозе 20 - 40 мг), сертралин, флувоксамин (50 - 100мг);
- селективные стимуляторы обратного захвата серотонина: тианептин (37,5 мг/сут);
- СИОЗ норадреналина: миансерин (30-60 мг/сут);
- СИОЗ серотонина и норадреналина: милнаципран (100 -150 мг/сут);
- обратимый ингибитор моноаминоксидазы: пипразидол (300-600 мг/сут).

Следует отметить, что по данным интернет - опроса 250 психиатров в мире наиболее часто назначаются сертралин, флуоксетин, пароксетин [4].

При назначении антидепрессантов следует учитывать, что при апатических (астенических) депрессиях требуются препараты со стимулирующим эффектом (флуоксетин, циталопрам), при тревожных ДР - антидепрессанты с седативным действием (флувоксамин, пароксетин); препараты со сбалансированным действием (тианептин, пипразидол) могут использоваться как при тревожной, так и при апатической депрессии [23].

Учитывая медленное начало терапевтического эффекта (от 7-14 дней до 6-8 недель), оценка эффективности лечения АД должна проводиться каждые 1-2 недели, а по достижении эффекта - каждые 6 недель. Курсовое лечение должно продолжаться не менее 2-6 месяцев в поддерживающих дозах, т.к. резкое прекращение приема антидепрессанта может спровоцировать синдром отмены (ухудшение как психического, так и соматического состояния) [23].

Большим преимуществом использования современных антидепрессантов при соматической патологии является 1-2 кратное назначение в сутки, удобство титрации доз (подбор эффективной дозы происходит в 1-2 этапа). Это особенно важно, учитывая, что ревматические заболевания в своем большинстве - хронические, требующие длительного или постоянного применения "соматических" лекарственных средств.

Тем не менее, имеются данные [32], что курсовое лече-

ние селективными антидепрессантами выполняют только 27 % больных, причём большая часть (85%) отказов происходит не из-за побочных эффектов, что диктует необходимость более тщательного динамического наблюдения таких больных, особенно в амбулаторной практике [13].

Психосоматическая патология требует учёта возможного органотоксического действия антидепрессантов, которое при применении селективных препаратов встречается очень редко (имеются описания токсического поражения сердца, лёгких, почек для амитриптилина и печени для ингибиторов моноаминоксидазы) [3].

Наконец, очень важно учитывать возможное неблагоприятное взаимодействие антидепрессивных с "соматическими" препаратами: для амитриптилина - с НПВП, стероидными гормонами, бета-блокаторами, циметидином, эуфиллином; для ряда селективных препаратов - с сердечными гликозидами, варфарином, антиаритмиками.

Итак, в общесоматической практике лечение ДР лёгкой и средней тяжести начинается с монотерапии антидепрессантами; при отсутствии эффекта необходимо увеличить дозу, не ожидая рекомендуемых 4 недель [23]; далее при отсутствии эффекта необходимо назначить препараты с другими механизмами действия и, наконец, возможна комбинированная терапия с учётом совместимости или комбинированная терапия антидепрессантами и психотропными препаратами других классов.

Таким образом, учитывая высокую распространённость ДР в ревматологической практике, атипизм или стёртость клинических проявлений, значительные трудности в диагностике, представляется, что в решении вопросов диагностики и лечения нетяжёлых депрессий самостоятельная роль должна принадлежать врачу-ревматологу, при необходимости направляющему пациента на консультацию психиатру, что безусловно улучшит эффективность медицинской помощи таким больным. Интегративная модель помощи больным ДР в общеврачебной практике (интерниста и психиатра) находится в настоящий момент в начале своего развития, которое должно определяться активной позицией обеих сторон, участвующих в этом процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова В.Н. Клиника ревматических психических расстройств. Орджоникидзе, 1957, 90.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Любушина О.В. Применение антидепрессантов в кардиологии. Лечащий врач, 2001, 7, 34-38.
3. Дробизев М.Ю. Антидепрессанты в психосоматике. Врач, 1977, 12, 15-19.
4. Дробизев М.Ю., Сыркин А.Л., Иванов С.В., Печёрская М.Б. Пароксетин при лечении депрессий у больных общесоматического стационара. Психиатр. и психофармакол., 2002, 2, 4, 7.
5. Дубницкая Э.Б. Значимость правильной диагностики и лечения депрессий в общемедицинской практике. Тер. архив, 1997, 7, 584-585.
6. Звартау Э.Э. Фармакологическая регуляция моноаминергической передачи как основа терапии депрессий. Геден Рихтер В СНГ, 2000, 4, 55-59.
7. Ковалёв В.В. Психические нарушения при пороках сердца. М., 1974, 191.
8. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства. Томск, 2000, 107.
9. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства. Томск, 2001, 120.
10. Коршунов Н.И., Яльцева Н.В. Депрессия, хроническая боль и ревматологическая практика. Пособие для врачей общей практики и ревматологов. М.-Ярославль, 2001.
11. Краснов В.Н. Диагностика и лечение депрессий в первичной медицинской сети. Труды VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М., 2000, 264-272.
12. Краснов В.Н. Депрессии как диагностическая и терапевтическая проблема в общей медицинской практике. Medical Marcet, 1999, 31, 22-24.
13. Краснов В.Н. Современные подходы к терапии депрессий. Рус. мед. журн., 2002, 10, 12-13, 553 - 555.
14. Краснов В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. Практик. врач, 2002, 2, 31-32.
15. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium Medicum, 2002, 2, 509-514.
16. Одинак М.М., Литвинцев С.В., Вознюк И.А. Опыт применения антидепрессантов в неврологии и психиатрии. С-П., 2000, 24.
17. Осколкова С.Н. Депрессивные состояния в общемедицинской практике. М., 1996, 187.
18. Осколкова С.Н. Депрессии в общемедицинской практике. Врач, 1997, 12, 9 - 11.
19. Плетнёв Д.Д. К вопросу о "соматической циклотилии". Русск. клин., 1927, 7, 496 - 500.
20. Погасова Г.А. Депрессии - новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиол., 2002, 42, 4, 86-90.
21. Румянцев Г.М., Соколова Т.Н. Терапия аффективных расстройств при язвенной болезни препаратом коаксил. Consilium Medicum, приложение, 2002, 13 -18.
22. Семке В.Я. Превентивная психиатрия. Томск, 1999, 403.

23. Смулевич А.В. Антидепрессанты в общей медицинской практике. *Consilium Medicum*, приложение, 2002, 3-7.
24. Смулевич А.В. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии. *Психиатр. и психофармакол.*, приложение, 2001, 3, 3-7.
25. Смулевич А.В. Депрессии в общей медицинской практике. М., 2000, 160.
26. Смулевич А.В. Клиника и систематика депрессий у соматических больных. *Современ. Психиатр.*, 1998, 2, 4-9.
27. Смулевич А.В., Дробичев М.Ю. Депрессии при соматических заболеваниях (диагностика и лечение). *Русск. мед. журн.*, 1996, 1, 4-10.
28. Смулевич А.В., Козырев В.Н., Сыркин А.Л. Депрессии у соматических больных. М., 1988, 108.
29. Чичасова Н.В. Синдром фибромиалгии: клиника, диагностика, лечение. *Росс. мед. журн.*, 1998, 18, 1190-1194.
30. Шестакович Б.В., Потапов С.А. Психогенные депрессии: патоморфоз и современные особенности клиники. *Международ. мед. журн.*, 1998, 4, 332-337.
31. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2001г. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. ВОЗ, 2001г.
32. Anderson J.M., Tomenson B.M. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ*, 1995, 310, 1433-1438.
33. Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacol.*, 1992, 106, 71-74.
34. Frasure-Smis N., Lesperance F., Talajk M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1995, 91, 509-514.
35. Bird J., Cohen - Cole C.A. PSF SCAN interview. *Adv. Psychosom. Med.*, 1990, 20, 65-88.
36. Katon W., Sullivan M.D. Depression and chronic mental illness. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51 (suppl), 3-11.
37. Lignmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiat. Scand.*, 1983, 67, 361-370.
38. Pedigo N.W. Neurotransmitter receptor plasticity in aging. *Life Sciences*, 1994, 55, 25-26, 2189-2194.
39. Ustun B.T., Sartorius N. Mental illness in general health practice. *Ann. Internat. Study*, 4, 1995.
40. Ustun T.B., Sartorius N. Public health aspect of anxiety and depressive disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 8, 15-20.
41. Watts S.A.H. Depressive disorder in the community. Bristol. J. Wright and sons, 1966.
42. Whooley M.A., Browner W.S. Association between depressive symptoms and mortality in older women. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 2129-2135.
43. Williams J., Mulrow C., Kroenke K. et al. Диагностика депрессии в общей медицинской практике: результаты рандомизированного исследования. Избранные статьи из Ежегодного издания по педиатрии и проблемам психического здоровья, 2000, 1, 32-33 (пер.).
44. Ygreenberg P.E., Styglin L.E., Finlstein S.N. The economic burden of depression in 1990. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 405-418.

Поступила 10.09.03

ОБЗОРЫ

ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИЕ
ПЕРЕЛОМЫ У ПАЦИЕНТОВ,
ЗАБОЛЕВШИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

К.А. Касумова, А.М. Сатыбалдыев, А.В. Смирнов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА), начавшийся в пожилом возрасте, имеет ряд особенностей, среди которых – высокая воспалительная активность, быстрое прогрессирование деструктивных изменений в суставах уже на ранних этапах заболевания, резистентность к терапии НПВП и частая необходимость назначения глюкокортикоидных препаратов, склонность к системным проявлениям [17, 39, 49]. Болезнь может развиваться уже на фоне распространенного остеопороза (ОП), и его прогрессирование нередко приводит к остеопоротическим переломам костей периферического и центрального скелета [16]. Это, в свою очередь, создает серьезные медицинские и социальные проблемы и значительно ухудшает качество жизни пациентов и прогноз. Быстрое прогрессирование РА у пожилых больных может быть объяснено возрастным ослаблением функции контроля аутоиммунных процессов [17, 39], а также вышеупомянутым ОП, характерным для пожилого возраста, гипотрофией мышц, снижением репаративного потенциала тканей и сопутствующими заболеваниями, ограничивающими физическую активность и возможности терапии [19]. Все вышеперечисленные особенности обуславливают актуальность этой проблемы как с медицинской, так и социальной точек зрения.

Имеется много работ, посвященных изучению состояния минеральной плотности кости (МПК) при РА [3, 6, 31, 35, 43, 59, 67, 70, 78]. К сожалению, мы не встретили работ по исследованию особенностей ОП и МПК у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте, когда на костную ткань влияют одновременно возрастные, гормональные изменения и хронический воспалительный процесс – РА.

Понятие "пожилой" возраст трактуется различными авторами неоднозначно, поскольку в его определение вкладывается не только биологический, но и социальный смысл. Биологическое старение начинается уже в пубертатном возрасте и продолжается в течение всей взрослой жизни. С социальной точки зрения понятие "пожилой" возраст нередко определяют как возраст выхода на пенсию.

Согласно одобренной ВОЗ классификации [22], принятой в нашей стране, пожилым считается возраст от 55 до 75 лет у женщин и от 60 до 75 у мужчин. На границе зрелого и пожилого возраста выделяют климактерический период, характеризующийся бурными сдвигами в нейрогуморальной регуляции. Особенно активно он проявляется у женщин. Имеются определенные возрастные различия в развитии ОП у мужчин и женщин в старших возрастных группах [40, 50]. Особый интерес вызывает проблема ОП у женщин, заболевших РА в возрасте 55 лет и старше, когда происходит прогрессирующее развитие постменопаузального ОП.

1. Общие представления об остеопорозе.

ОП – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, микроархитектурными нарушениями костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости кости и повышению риска переломов [2].

Поддержание нормального состояния кости у взрослых зависит от непрерывно протекающего процесса, получившего название ремоделирования костной ткани. Увеличение костной резорбции и снижение костной формации рассматривается как основная причина развития ОП.

Для диагностики ОП в настоящее время существуют следующие методы: рентгенография костей скелета, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), количественная компьютерная томография, монофотонная абсорбциометрия, ультразвуковая денситометрия и другие. Наиболее надежным методом диагностики ОП в настоящее время остается метод денситометрии (в первую очередь DXA) [53], которая считается "золотым стандартом" для определения МПК, хотя и не всегда в полной мере отражающим выраженность ОП.

Экспертами ВОЗ были разработаны следующие диагностические критерии ОП по состоянию МПК ткани [2] в зависимости от отклонений от референсного значения у лиц молодого возраста (Т-критерий):

- снижение МПК в пределах 1 стандартного отклонения (SD) является нормой;
- остеопения (сниженная масса костной ткани) – величины МПК снижены более 1, но менее 2,5 SD;
- ОП – величины МПК снижены на 2,5 и более SD;
- тяжелый (проявившийся) ОП – величины МПК снижены более 2,5 SD при наличии одного или более переломов костей.

Известно, что скелет состоит из двух типов костей: кортикального (кости конечностей), составляющего до 80% костной массы, и губчатого (позвоночник, таз, проксимальный отдел бедра). Пик плотности, например, бедренной кости достигается к середине третьего десятилетия жизни и начинает снижаться после 30 лет. Резорбция и формирование губчатых костей происходят в 8 раз быстрее, чем кортикальных. После наступления менопаузы губчатые кости могут терять более 5% своей массы, а вся костная масса может уменьшаться на 1-1,5% ежегодно. Такое усиленное рассасывание продолжается в течение 10-15 лет после наступления менопаузы. Причем в первые двадцать лет губчатые кости теряют до 50% своей массы, а кортикальные – до 30%, а затем эта потеря замедляется до обычных темпов, характерных для старения [38, 63]. У лиц негроидной расы этот процесс протекает медленнее. Изменения губчатых костей при постменопаузальном ОП обусловлены дефицитом эстрогена, и более 75% потери костной массы вызвано именно его дефицитом [69].

Считают, что большая потеря костной ткани современными женщинами, возможно, обусловлена меньшей физической активностью и более редкими родами [61], снижением кальция в пище, курением.

Ряд авторов указывают, что худые женщины более подвержены развитию ОП и остеопоротическим переломам. Это связано с более высоким уровнем эстрогенов у полных женщин, т.к. превращение андростендиола в эстрон происходит преимущественно в жировых клетках, что и объясняет большую его продукцию полными женщинами [54]. Женщины с весом более 70 кг имеют более низкую вероятность развития ОП [66].

Кроме того, вес служит дополнительной нагрузкой на

кости, что стимулирует костную формацию [34]. Во многих работах было выявлено увеличение МПК несущих нагрузку участков скелета с увеличением веса [42, 48, 57].

У чернокожих женщин отношение костной массы к размерам тела выше, чем у белых, что связано с особенностями не только метаболизма эстрогена, но и кальцитропных гормонов, ответственных за увеличение костной массы и снижающих опасность ОП [59].

В течение последних лет ОП рассматривается как одна из актуальных проблем современной ревматологии. Особенно большой интерес вызывает изучение ОП при РА, который является одной из причин развития вторичного ОП [7].

2. Ревматоидный артрит и остеопороз.

РА - хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита.

РА чаще болеют женщины. Отмечено нарастание частоты РА с увеличением возраста: среди лиц моложе 35 лет распространенность РА составляет 0,38%, в возрасте 55 лет и старше - 1,4%. К факторам риска РА относят женский пол и пожилой возраст. Ряд авторов считают, что эстрогенотерапия, начатая до заболевания суставов, может препятствовать развитию РА [75]. Одним из обоснований целесообразности эстрогенотерапии в постменопаузальном периоде у больных РА явились экспериментальные исследования с культурами синовиальных клеток, которые позволили обнаружить в них значительное число рецепторов как к эстрогену, так и к прогестерону [44].

Для РА характерно развитие как локального (периаутикулярного) ОП, так и генерализованной потери костной массы [31, 35]. Следует подчеркнуть, что периаутикулярный ОП является хорошо известным ранним проявлением РА, развивающимся до образования костных эрозий, и одним из ранних рентгенологических диагностических признаков этого заболевания [25]. Развитие ОП при РА имеет ряд особенностей. Помимо таких общепризнанных факторов, как возраст, генетические особенности и особенности питания, при этом заболевании на развитие ОП влияют: хроническое воспаление, снижение функциональной активности больных, негативное влияние на обмен костной ткани ряда лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК) [9]. Важной чертой РА является почти постоянные боли и прогрессирующее нарушение функций суставов, приводящие к снижению качества жизни и ранней инвалидизации больных.

Суть патологического процесса при РА составляет генерализованное, иммунологически обусловленное (аутоиммунное) воспаление, приводящее к развитию широкого спектра внесуставных (системных) органических проявлений и катаболических нарушений (в т.ч., генерализованного ОП).

Одна из форм костной патологии при РА представляет собой генерализованный процесс уменьшения МПК осевого и периферического скелета, удаленного от пораженных суставов [52, 67, 79]. Несмотря на противоречивые данные относительно влияния ревматоидного процесса на костную ткань, подтверждается существование генерализованного уменьшения МПК и увеличение риска переломов бедра и позвоночника у больных РА [71, 76].

Особый интерес представляет изучение связи между развитием воспаления при РА и ОП. Хорошо известно, что медиаторы системы иммунитета (цитокины и факторы роста) играют основную роль как в регуляции острого и хронического воспаления, так и ремоделирования костной ткани [10]. Такие "провоспалительные" цитокины, как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , ИЛ-11 и др., рассматриваются в качестве важных локальных медиаторов остеокласт-опосредованной костной резорбции на фоне дефицита эстрогенов при постменопаузальном ОП. Примечательно, что хроническое воспаление при РА также ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6 ("провоспалительных") и недостатком синтеза ИЛ-4, ИЛ-10 и других цитокинов,

обладающих определенной противовоспалительной активностью.

При адывантном артрите у крыс было показано увеличение содержания ИЛ-1 в костном мозге, что является фактором локального снижения остеогенного потенциала и ускорения костной резорбции [72]. Введение рекомбинантного антагониста ИЛ-1 подавляло развитие суставного воспаления у лабораторных животных с экспериментально-индуцированным артритом [47]. При проведении предварительных клинических испытаний у больных РА также были получены сходные результаты [29]. В целом, создается впечатление, что в основе хронизации воспаления и прогрессирования ОП при РА лежат механизмы, связанные с дисбалансом между продукцией "провоспалительных" ("проостеопоротических") и "антивоспалительных" ("антиостеопоротических") цитокинов.

Однако в последние годы в ряде фундаментальных исследований было показано, что сопряженность между формированием и резорбцией костной ткани при РА поддерживается балансом между остеопротектином, который является остеокластингибирующим фактором и RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand) - остеокластиндуцирующим фактором. Предполагают, что остеопротектин может предотвращать костные эрозии в суставах при РА [46].

Некоторые авторы полагают, что при РА потеря костной ткани более существенна у молодых пациентов, чем у больных более старшего возраста [32]. В то же время у женщин с РА в постменопаузе МПК в различных отделах скелета также ниже возрастной нормы [24, 56, 59]. Однако другие авторы не обнаружили различий по показателям МПК между больными РА в пременопаузальном и постменопаузальном периоде [37]. Снижение МПК быстрее всего развивается в первые годы болезни [28, 43].

На состояние МПК больных РА оказывает влияние также уровень физической активности [23]. Обнаружили, что МПК ниже у больных с более тяжелыми функциональными нарушениями по индексу Штейнбрера. Однако имеются и такие работы, в которых не обнаружено связи между МПК и индексом Штейнбрера у женщин с РА, леченных НПВП [36].

Наряду со снижением физической активности, низкий вес тела и пожилой возраст являются прогностически неблагоприятными факторами, ассоциирующимися со снижением МПК в позвоночнике [41, 57].

Имеются данные о том, что выраженность и степень прогрессирования суставного повреждения при РА коррелирует с персистирующим увеличением СОЭ и СРБ [43]. В последние годы определение концентрации СРБ рассматривается как наиболее адекватный лабораторный показатель активности и прогрессирования суставной деструкции при ревматических заболеваниях [12]. Известно, что СРБ является классическим острофазовым белком, синтезирующимся в организме в ответ на воспаление и тканевое повреждение. В норме в сыворотке СРБ присутствует в следовых количествах (0,2-0,8 мг%), однако на фоне воспаления его концентрация может увеличиваться в 100-1000 раз. Синтез СРБ происходит в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-6, который, как уже отмечалось, относится к числу важных медиаторов костной резорбции. При РА наблюдается корреляция между концентрацией СРБ и уровнем ИЛ-6 как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости. С одной стороны, при РА отмечается корреляция между снижением МПК в позвоночнике, бедренной кости и концентрацией СРБ [43]. С другой стороны, снижение МПК в различных участках скелета, особенно в кистях, является показателем воспалительной активности и прогрессирования РА [3, 35].

Обширное исследование, касающееся изучения связи между потерей костной массы и воспалительной активностью при РА, проведено A. Gough et al [43], где авторы с помощью DXA исследовали в динамике МПК 148 больных с ранним РА. Через 12 месяцев наблюдалось достоверное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и вертеле бедренной кости. При этом снижение МПК всего скелета коррелировало с увеличением концентрации СРБ.

Исследования, проведенные в Институте ревматологии И.С. Дыдыкиной, 43х женщин с РА, не получавших ГК (20 пациенток были в пременопаузе, 23 - в постменопаузе), показали, что выраженность снижения МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости коррелировала с активностью воспалительного процесса, степенью функциональной недостаточности, а также длительностью болезни [5].

Результаты исследования, выполненные с помощью DXA, соответствуют данным, полученным при ультразвуковой денситометрии длинных трубчатых костей и компьютерно-томографической денситометрии тел позвонков, продемонстрировавших снижение скорости проведения ультразвука в длинных трубчатых костях и снижение плотности костной ткани тел позвонков у больных РА по сравнению со здоровой группой [14].

Снижение МПК в различных участках скелета и увеличение риска переломов костей при РА наблюдается одинаково часто как у женщин, так и у мужчин [41, 64].

Таким образом, как видно из вышесказанного, анализ отечественной и зарубежной литературы не позволяет отвергнуть концепцию влияния воспалительного процесса при РА на развитие вторичного ОП.

3. Роль глюкокортикоидов в развитии ОП при РА.

Данные, касающиеся роли ГК в развитии ОП при РА, противоречивы. Несмотря на то, что способность ГК индуцировать развитие остеопороза не вызывает сомнений, у больных РА имеет место много других факторов, оказывающих отрицательное влияние на массу костной ткани (хроническое воспаление, нарушение двигательной активности и др.), вклад которых может снижаться на фоне адекватной ГК-терапии [13, 18, 20].

Имеются данные о том, что адекватная терапия низкими дозами ГК (5-7,5 мг/сут) ассоциируется с менее выраженным снижением МПК, чем лечение высокими (более 10 мг/сут) или очень низкими (менее 5 мг/сут) дозами ГК. В этой связи привлекает внимание и тот факт, что у некоторых больных РА наблюдается гипоталамический дефект синтеза кортизола ("скрытая" надпочечниковая недостаточность), что рассматривается в качестве дополнительного фактора хронизации воспаления при этом заболевании [79]. Эти данные позволяют предположить, что низкие дозы ГК (не превышающие физиологическую замещающую дозу) у некоторых больных РА могут обладать определенным антиостеопоротическим действием за счет улучшения подвижности суставов и уменьшения выраженности воспаления.

Замечено, что наиболее быстрая потеря костной массы наблюдается в течение первых 6-12 месяцев от начала ГК терапии [76].

Механизмы ГК-индуцированного ОП расшифрованы далеко не полностью. W.F. Lems et al., изучая вопросы патогенеза сниженного костеобразования при лечении ГК, указывают на снижение абсорбции кальция в толстом кишечнике, особенно при приеме высоких доз ГК [62]. Вероятно, что уменьшение всасывания кальция в кишечнике связано со снижением синтеза кальций-связывающего белка, который ответственен за активный транспорт кальция через стенку кишечника. В то же время авторы указывают на повышение экскреции кальция с мочой, что в дополнение к уменьшению всасывания кальция в кишечнике ведет к гипокальциемии. Кроме того известно, что ГК влияют на синтез половых гормонов: под их влиянием снижается синтез эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а у мужчин - тестостерона. В свою очередь, дефицит этих гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки к развитию ОП [13]. Важную роль в патогенезе данного вида ОП играет подавление под влиянием ГК продукции простагландина E-2 (ПГЕ-2), который обладает способностью стимулировать синтез коллагена и неколлагиновых белков костными клетками. Также предполагают, что ГК могут повышать чувствительность остеобластов (ОБ) к воздействию паратиреоидного гормона.

В целом, оценивая возможные эффекты ГК на костную ткань, необходимо иметь в виду, что, подавляя продукцию

провоспалительных цитокинов, ГК при определенных условиях проявляют антирезорбтивную активность. Этот механизм действия ГК может иметь особое значение при РА и других воспалительных ревматических заболеваниях, при которых развитие ОП непосредственно связано с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе данной патологии.

G.M. Hall et al., исследовав МПК с помощью DXA (Hologic QDR 1000/W) у 334 женщин с РА, заболевших в возрасте от 45-65 лет, пришли к выводу, что больные, не леченные ГК, не имели различия в сравнении с популяционным контролем по МПК в поясничном отделе позвоночника, но имели снижение МПК бедра на 6,9%. В то же время пациентки, получавшие ГК (средняя доза 6,9 мг преднизолона / сут.), имели снижение МПК как в поясничном отделе позвоночника (на 6,5%), так и в бедре (на 7,4%) по сравнению с пациентками, никогда не получавшими ГК [45].

L. Buckley et al. изучали МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника с помощью DXA у 139 больных РА, леченных преднизолоном (средняя доза 4,15 мг/сут.). Оказалось, что больные, получавшие очень низкие дозы ГК (1-4 мг), имели такую же МПК (99,6% от нормы), как и больные, не получавшие ГК. У больных, принимавших преднизолон в дозе 5-9 мг/сут или более 10 мг/сут, МПК поясничного отдела позвоночника была существенно ниже нормы (соответственно 84,28 и 80,51% от нормы). Важно подчеркнуть, что лечение низкими дозами ГК не оказывало существенного влияния на МПК шейки бедра [27].

Изучая МПК и случаи переломов позвонков и шейки бедра у 104х постменопаузальных пациенток с РА, разделенных на две группы (не леченных ГК и леченных низкими дозами ГК) A.Verstraeten и J. Dequeker установили, что переломы были значительно чаще в группе больных, леченных преднизолоном [76].

4. Влияние цитотоксической терапии на минеральную плотность кости.

В последние годы в литературе появились сообщения о влиянии цитотоксиков на МПК. Влияние цитотоксиков на костную ткань менее изучено в отличие от ГК. Метотрексат (МТ) - индуцированная остеопатия чаще встречается в онкологии. Впервые она была описана у детей с лейкемией и характеризовалась триадой: болями в костях, ОП, спонтанными переломами. При воздействии МТ на остеобласты (ОБ), взятые у больных РА, обнаружено выраженное токсическое действие препарата на эти клетки. Такого эффекта не наблюдалось при использовании сульфасалазина [68, 81]. То есть, низкие дозы МТ являются токсичными для ОБ, хотя механизм этого действия еще не совсем ясен [65, 78].

При РА описаны случаи остеопатии у больных, получавших малые дозы МТ, которые сопровождались симптомами, сходными с симптомами у гематологических больных, получающих высокие дозы препарата. Всех больных беспокоили сильные боли в дистальной части большеберцовой кости. При обследовании выявлены ОП и переломы дистальной части большеберцовой кости при рентгенографии. Авторы сделали вывод, что ОП, вызванный МТ, может возникать у пациентов, принимающих низкие дозы через довольно короткий промежуток времени; терапия подобного состояния - только отмена МТ [81]. Показано, что пациенты, получавшие и ГК (преднизолон >5 мг/сут) и МТ, имели более выраженное снижение МПК в позвоночнике, чем пациенты, принимавшие аналогичные дозы ГК без МТ [27].

5. Клинические признаки и симптомы остеопороза.

ОП - медленно развивающееся заболевание с длительным латентным периодом. Как правило, клинически он проявляется только при наличии переломов. Однако при тщательно собранном анамнезе выявляется, что у пациента уменьшился рост, стала "круглой" спина, изменилась фигура, отмечались эпизоды болей в спине, связанные либо с неловким движением, либо с поднятием тяжестей.

Описаны 4 типа болей в спине, обусловленных ОП:

1. острая боль при свежем переломе позвонка, ирра-

дирующая по типу корешковой; обычно эта боль резкая, усиливается при минимальных движениях, длится 1-2 недели, затем постепенно стихает в течение 2-3х месяцев;

2. боль, связанная со снижением высоты тел позвонков (вертеброгенный коллапс), является следствием увеличения поясничного лордоза, который компенсирует увеличение переднезадней кривизны в месте перелома. Это ведет к уменьшению болей в спине в последующие 3-6 месяцев;

3. при множественных компрессионных переломах хроническая умеренная или слабая боль в спине может persistировать вследствие механического сдавления связок, мышц, мест прикрепления мышц;

4. выраженный кифоз и снижение роста может быть причиной боли от давления на ребра, на гребень подвздошных костей, межverteбральные суставные поверхности [15].

Компрессионные переломы прежде всего возникают в "весоносущих" позвонках, начиная с седьмого грудного и ниже (чаще 12-го грудного и 3-го поясничного позвонков). При любых переломах тел позвонков изменяется осанка: в грудном отделе позвоночника это ассоциируется с прогрессирующим усилением степени грудного кифоза (кифоз Доуагера), в поясничном - с выпрямлением лордоза. По мере увеличения числа поврежденных позвонков усиливаются деформации скелета. Постепенно теряется линия талии, выдается вперед живот, а в выраженных случаях нижние ребра опускаются почти в полость таза.

ОП позвоночника сопровождается также уменьшением роста. Каждый полный компрессионный перелом приводит к уменьшению роста пациента на 1 см. В среднем, рост женщины, не получающей эстрогенотерапии после менопаузы, может уменьшаться на 6,4 см.

ОП у женщин может осложняться также переломами костей периферического скелета: плечевой, верхних отделов бедренной, костей таза, дистальных отделов предплечья, ребер. Остеопоротическим признается перелом, развившийся в результате минимальной травмы (падение с высоты роста человека или меньшей) или спонтанный.

Риск перелома возрастает на 50-100% на каждое стандартное отклонение в сторону снижения костной массы (примерно на 0,1г/см) [51]. Более важное прогностическое значение имеет определение степени снижения костной массы бедра; снижение на одно стандартное отклонение соответствует 3-кратному увеличению риска перелома [33].

Частой локализацией остеопоротических переломов являются лучевая кость в дистальном отделе (перелом Коллиса) и шейки бедра. От перелома бедра и его осложнений (хирургических, эмболических, сердечно-легочных) в течение первых 3х месяцев умирают 15 - 20% больных. По данным Beals после перелома бедра более 1го года живут только 50% больных [цит. по 1].

По данным Е.Е.Михайлова при проспективном эпидемиологическом обследовании случайной, стратифицированной по возрасту выборки лиц в возрасте 50 лет и старше (жителей одного из районов г.Москвы) частота переломов тел позвонков у женщин составила 7,2% по методу Истелла и 11,8% по методу МакКлоски. Основной локали-

зацией переломов периферических костей у женщин являлись переломы дистального отдела предплечья. Распространенность ОП по данным измерения МПК двух областей (поясничного отдела позвоночника и шейки бедра) составила 34% у женщин и 27% у мужчин [8].

Выпадение зубов также считается проявлением ОП [55]. Атрофия альвеолярных отростков челюстных костей четко коррелирует со степенью его выраженности.

У больных РА отмечается большая частота переломов проксимального отдела бедра, а также переломы других локализаций [71, 73].

V. Vahvanen отмечает большую частоту развития ОП и переломов шейки бедра у больных РА в результате хронического воспаления и инактивации больных, причем, изучив 20 случаев оперированных переломов шейки бедра, он выявил, что большая часть из них развились в результате минимальной травмы, а единичные переломы были оценены как спонтанные [74].

По данным S.Cooper et al., риск переломов шейки бедра у больных РА, особенно леченных ГК, в два раза выше, чем в популяции [30].

A. Verstraeten и J.Dequeker, исследовав 104 женщин с РА в постменопаузе (больные были разделены на 2 группы - леченные ГК и не леченные ГК), обнаружили, что как переломы тел позвонков, так и переломы шейки бедра встречались достоверно чаще в группе больных, леченных ГК [76].

T.D. Spector et al., исследовав 149 постменопаузальных женщин с РА в возрасте 45-65 лет, выявили путем рентгеноморфометрии, что число переломов позвонков у женщин с РА в 2 раза выше, чем в контрольной группе (контроль составили 713 здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 45-65 лет). При этом денситометрически у больных РА с переломами тел позвонков отмечалось более выраженное снижение МПК шейки бедра, чем поясничного отдела позвоночника, по сравнению с контролем [71].

В то же время некоторые авторы считают, что частота переломов у больных РА не выше, чем в популяции [70].

Изучение отечественными авторами частоты переломов у больных РА, заболевших в пожилом возрасте, показало что наиболее частой их локализацией были тела позвонков - 55% случаев, эпифиз бедренной кости - в 35%, ребра - в 20%, плечевая кость - в 15%, реже лучевая кость, кости таза, стопы. Множественные переломы наблюдались в 40% случаев, сочетание переломов костей периферического скелета и компрессий тел позвонков выявлено у 26% [18].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что имеются работы по изучению МПК у больных РА, выполненные как в России, так и за рубежом. Однако изучение частоты переломов как периферических костей, так и тел позвонков в сочетании с определением МПК у больных РА, в том числе пожилого возраста, было проведено только в единичных исследованиях за рубежом. В связи с этим представляется целесообразным изучение частоты остеопоротических переломов костей в сопоставлении с данными МПК и рентгеноморфометрии при РА, начавшемся в пожилом возрасте, на отечественном материале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байни Р.Л., Сперов Л., Клиническое руководство по охране здоровья пожилых женщин. М., "Медицина", 2001.
2. Беневоленская Л.И. Остеопороз - актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии, 1998, 1, 4-7.
3. Гукасян Д.А. Остеопороз у больных РА, его коррекция альфакальцитолом. Автореф. дисс. к.м.н., 2000.
4. Гукасян Д.А., Насонов Е.Л., Балабанова Р.М., Сажина Е.Г. Влияние некоторых клинико-лабораторных параметров на денситометрические показатели МПК у больных РА. Проблемы остеологии, 1999, 2, 3, 75.
5. Дыдыкина И.С. Влияние бифосфоната ксидифон на денситометрические показатели минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 1996.
6. Купавцева Е.А. Состояние минеральной плотности и обмена костной ткани у больных ревматоидным артритом. Автореф. дисс. к.м.н., 2001.
7. Марова Е.И. Классификация остеопороза. Остеопороз и остеопатии, 1998, 1, 8-12.
8. Михайлов Е.Е., Эпидемиологическая характеристика остеопороза в популяционной выборке городского населения. Автореф. дисс. д.м.н., 2001.
9. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Остеопороз: ревматологические перспективы. Тер. архив, 1997, 5, 5-9.
10. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Беневоленская Л.И., Насонова В.А. Патогенез остеопороза: анализ иммуно-

- логических механизмов. Клинич. ревматол., 1996, 3, 15-18.
11. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., М-Сити, 1996, 345 стр.
 12. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Баранов А.А. и соавт., Клиническое значение С-реактивного белка при ревматоидном артрите. Клинич. мед., 1997, 7, 26-31.
 13. Насонов Е.Л. Стероидный остеопороз. Русс. мед. жур., 1999, 7, 8, 377-384.
 14. Раскина Т.А. Комплексная оценка метаболизма костной ткани у больных РА. Автореф. дисс. д.м.н., 2002.
 15. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). Крон-пресс, 1996, 195 стр.
 16. Сатыбалдыев А.М., Т.Ф.Акимов, М.М.Иванова, Ревматоидный артрит с началом заболевания в пожилом возрасте: течение, осложнения, исходы. Клинич. Геронтол., 1999, 3, 13-20.
 17. Сатыбалдыев А.М. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. Автореф. дисс. к.м.н., 1981.
 18. Сатыбалдыев А.М. Осложнения ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. Результаты длительного наблюдения (тезисы). Клинич. геронтол., 2001, 7, 8, 63.
 19. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. 2001, 328 стр.
 20. Скрипникова И.А., Насонов Е.Л., Насонова В.А. Глюкокортикоидный остеопороз. Клинич. фармакол. терапия, 1996, 1, 67-71.
 21. Спиртус Т.В. Распространенность остеопороза и остеопении в популяционной выборке лиц 50 лет и старше по количественной оценке минеральной плотности костной ткани. Автореф. дисс. к.м.н. 1997.
 22. Чеботарев Д.Ф., Маньковский Н.В., Фролькис В.В. Руководство по геронтологии. М., "Медицина", 1978.
 23. Als O., Gotfredsen A., Riis B., Christiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone mass in rheumatoid arthritis? Ann. Rheum. Dis., 1985, 44, 406-411.
 24. Als O., Gotfredsen A., Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1985, 28, 369-375.
 25. Brook A., Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. Ann. Rheum. Dis. 1977, 36, 71-73.
 26. Buckley L.M., Leib I.S., Cortularo R.S. et al. Effect of low dose of methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1997, 24, 1489-1494.
 27. Buckley L., Leib E.S., Cortularo K.S. et al. Effect of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1995, 22, 1055-1059.
 28. Butler R., Davie M.W.J., Worsfold M., Sharp C.A., Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. Br. J. Rheumatol., 1991, 30, 86-90.
 29. Campion G.V., Lebsack M.E., Lookabaugh J. et al. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1996, 39, 1092-1101.
 30. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. Ann. Rheum. Dis., 1994, 54(1), 49-52.
 31. Cortet B., Flipo R.M., Duquesnoy B., Delcambre B. Bone tissue in rheumatoid arthritis (I and 2). Rev. Rheum., 1995, 62, 197-211.
 32. Comston J., Crawley E.O., Evans C.O., Sullivan M.M. Spinal trabecular bone mineral content in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1988, 47, 660-664.
 33. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C. et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet, 1993, 341, 72.
 34. Cummings S.R., Kelsey J.L., Nevitt M.C. et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol. Reviews, 1985, 7, 178-208.
 35. Deodar A.A., Woolf A.D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. Br. J. Rheumatol., 1996, 35, 309-322.
 36. Eggemeier F., Papapoulos S., Westedt M.L. et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. Br. J. Rheumatol., 1993, 32, 387-391.
 37. Eggemeier F., Camps J.A.J., Valkema R. Bone mineral density in ambulant, non-steroid treated female patients with rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 1993, 11, 381-385.
 38. Ettinger B., Genant H.K., Cann C.E. et al. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. Ann. Intern. Med., 1987, 104, 40-44.
 39. Fleming A., Corbet M., Crown G. The relationship of early features to prognosis in rheumatoid disease. 8-th European Rheumatology Congress. Helsinki, June, 1975, 1-7 Scand. J. Rheumatol., 32-37.
 40. Francis R.M., Peacock M., Marshal D.H. et al. Spinal osteoporosis in men. Bone Mineral., 1989, 5, 347-357.
 41. Garton M.J., Reid D.M. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimension of the spine in men with rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1993, 36, 222-228.
 42. Glusens P., Dequeker J., Verstraeten A. et al. Age-, sex-, and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry and radiogrammetry. J. Nucl. Med., 1986, 27, 1540-1549.
 43. Gough A., Lilley J., Eyre S. et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet, 1994, 344, 23-27.
 44. Grosh S.N., Seshadri R. Expression of tumor cell properties in synovial cells in culture. Acta Cytol., 1987, 31, 77-81.
 45. Hall G. M., Spector T.D., Griffin A.J. et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. Arthr. Rheum., 36, 11, 1993, 1510-1516.
 46. Haynes D.R., Crotti T.N., Loric M. et al. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. Rheum., 2001, 40, 623-630.
 47. Henderson B., Thompson R.C., Hardingham T. et al. Inhibition of interleukin-1 induced synovitis and articular cartilage proteoglycan loss in the rabbit knee by recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Cytokine, 1991, 3, 246-249.
 48. Ho S.C., Chan S.S., Woo I., Determinants of bone mass in the Chinese old-old population. Osteoporosis Int., 1995, 5, 161-166.
 49. Igarashi M., Chronic Rheumatoid arthritis in aged. Rheumatol., 1974, 14, 2, 66-72.
 50. Jackson J.A., Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention. Medicine, 1990, 69, 137-152.
 51. Johnston C.C. Jr, Melton L.J. III, Lindsay R. et al. Clinical indications for bone mass measurements. A report from the scientific advisory board of the National Osteoporosis Foundation. J. Bone Miner. Res., 1994, 9, 8, 1137-1141.
 52. Joffe J., Epstein S. Osteoporosis, associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. Semin. Arthr. Rheum., 1991, 20, 256-272.
 53. Kelly T., Slovick D., Schoenfeld D., Neer R. Quantitative digital versus dual photon absorptiometry of lumbar spine. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, 67, 839-844.

54. Kiel D.P., Felson D.T., Anderson J.J. et al. Hip fractures and the use of estrogens in postmenopausal women. The fragminton study. *New Engl. J. Med.*, 1987, 317, 19, 1169-1174.
55. Krall E.A., Dawson-Hughes B., Papas A., Garsia R.I. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, 104-108.
56. Kroger H., Honkanen R., Saarikoski S., et al. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53, 1, 18-23.
57. Kroger H., Heikkinen B., Laitinen K. Dual-energy X-Ray absorptiometry in normal women: a cross-sectional study of 717 finnish volunteers. *Osteoporosis Int.*, 1992, 2, 135-140.
58. Kleerekoper M., Nelson D.A., Peterson E.L., Reference data for bone mass, calciotropic hormones and biochemical markers of bone remodeling in older (55-75) postmenopausal white and black women. *J. Bone Mineral. Res.*, in press.
59. Laan R., Buijs W.C., Verbeer A.L.M. et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52, 21-26.
60. Lane N.E., Wolfe F. Estrogen therapy decreases the risk of osteoporotic fracture in RA patients on chronic glucocorticoids. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38(suppl.), S207 (abstr).
61. Lees B., Molleson T., Arnett T.R., Stevenson J.C. Differences in proximal femur bone density over two centuries. *Lancet*, 1993, 341, 673.
62. Lems W.F., G.Jacobs J.W., Bijlsma J.W.J. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatol. in Europe*, 1995, 2, 76-78.
63. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*, 1993, 341, 801.
64. Mateo L., Nolla J.M., Bonnin M.R. et al. Prolactin, androgens and bone mineral density in male with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(suppl), S223(abstr).
65. Maenaut K., Westhovens R., Dequeker J. Methotrexate osteopathy, dose it exist? *J.Rheumatol.*, 1996, 23, 215-219.
66. Michaelsson K., Bergstrom R., Mallmin H., et al. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporosis Int.*, 1996, 6, 2, 120-127.
67. Peel N.F., Estell R., Russel R.A., Osteoporosis in rheumatoid arthritis - the laboratory perspective. *Br.J.Rheumatol.*, 1991, 30, 84-85.
68. Preston S.I., Clifton-Beigh, Laurent M.R. et al. Effect of methotrexate and sulfasalazine on UMR 106 rat osteosarcoma cells. *Br.J.Rheumatol.*, 1997, 36, 178-184.
69. Richelson L.S., Wahner H.W., Melton L.J., Riggs B.L. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *New Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1273-1276.
70. Saville P.D., Kharmor O. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: influence of age, sex, and corticosteroids. *Arthr. Rheum.*, 1967, 10, 423-430.
71. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V., Kanis I.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ*, 1993, 306, 558.
72. Suzuki Y., Tanihara M., Ichikawa Y. et al. Periarthritic osteopenia in adjuvant induced arthritis: role of interleukin-1 in decreased osteogenic and increased resorptive potential of bone marrow cells. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 484-490.
73. Taylor R.T., Huskisson E.C., Whitehouse G.H., Hart F.D. Spontaneous fractures of pelvis in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 1971, 4, 663-664.
74. Vahvanen V. Femoral neck fractures of the rheumatoid hip joint: a study of 20 operative treated cases. *Acta Rheum. Scand.*, 1971, 17, 125-136.
75. Vandenbroucke J. P., Witteman J.M., Valkenburg H.A. et al. Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA*, 1986, 255, 1299-1303.
76. Verstraeten A., Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patient with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 852-857.
77. Verthoeven A.C., Boens M. Limited bone loss due to corticosteroids; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J.Rheumatol.*, 1997, 24, 8, 1495-1503.
78. Westhovens R., Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *J.Rheumatol.*, 2000, 59, 1, 33-38.
79. Wildet R.L. Neuroendocrine-immune system interaction and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.*, 1995, 13, 307-388.
80. Woolf A.D. Osteoporosis in rheumatoid arthritis - the clinical viewpoint. *Br.J. Rheumatol.*, 1991, 30, 82-84.
81. Zonneveld J.M., Bakker W.K., Dijkstra P.F., Bos I.D. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch.Dermatol.*, 1996, 132, 184-187.

Поступила 20.03.03.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Т.Л.Тихонова, И.Е.Широкова, Т.М.Решетняк
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Повышенное свертывание крови определяется как тромбоз. Тромбофилические состояния на современном этапе рассматриваются как мультифакторное заболевание, под которым подразумевают наследственные (генетически обусловленные) или приобретенные сдвиги в гемореологии и системе гемостаза, приводящие к тромбозу сосудов различного калибра, чаще у лиц молодого возраста [1,43].

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к группе приобретенных аутоиммунных или гипокоагуляционных тромбозов. Для АФС характерны рецидивирующие артериальные и/или венозные тромбозы сосудов различного калибра и разной локализации и патология (невываживаемость) беременности. В последние годы большое внимание уделяется наследуемому, а иногда и приобретенному в процессе жизни дефектам белков, которые обуславливают предрасположенность к тромбообразованию и являются самостоятельным фактором риска сосудистых осложнений. АФС по своей непредсказуемости течения, нередко молниеносному развитию, а также поражению лиц молодого возраста приближается к генетическим тромбозам.

Врожденные дефекты гемостаза формируются при искажении генетической информации, заключенной в соответствующих генах, под действием мутаций. Известно более 40 генов, мутационные изменения которых ассоциируются с тромбозами [8,47]. При этом разнообразие фенотипических проявлений мутаций – это результат одного из трех процессов или их сочетаний: полного прекращения экспрессии гена, количественного изменения уровня экспрессии гена, качественного изменения функции гена [8]. В таблице 1 приведены частые и редкие причины наследственных тромбозов [25, 66].

Т. Autsumi et al. [12], подчеркивая многофакторный механизм возникновения тромбозов при АФС, указали на значительную роль не только антигенной специфичности, но и генетических факторов.

Для большинства пациентов с наследуемой тромбофилией характерно возникновение первого тромбоза до 45-летнего возраста. У таких пациентов отмечено наличие нескольких гетерозиготных мутаций или одной гомозиготной мутации, чаще – Лейденской в гене V фактора свертывания крови (FV Leiden) или G20210A в гене протромбина [66]. Частой локализацией тромбозов в подобных случаях являются глубокие вены ног и сосуды легочного ствола. Реже отмечаются тромбозы поверхностных вен, а также окклюзии церебральных, висцеральных сосудов. Пациенты, имеющие мутации в системе гемостаза, обычно склонны к рецидиву тромбозов в течение многих лет после первого инцидента. Рецидив фатален по крайней мере для 5% больных [28], а в трети случаев ведет к развитию посттромботического синдрома. Появление других факторов риска тромбозов может индуцировать их рецидивы. Более чем в половине случаев венозные тромбозы провоцируются хирургическим вмешательством, длительной иммобилизацией, беременностью, приемом оральных контрацептивов [3,49].

Начало поисков наследуемой тромбофилии было положено работами О. Egenberg, описавшим в 1965 г норвежскую семью, в которой склонность к венозным тромбозам наблюдалась на протяжении нескольких поколений

Таблица 1
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ

Частые

- ✓ Мутация G1691A в гене фактора V свертывания крови (FV Leiden)
- ✓ Мутация G20210A в гене протромбина (фактор II свертывания крови)
- ✓ Гомозиготная мутация C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы

Редкие

- ✓ Дефицит антитромбина III
- ✓ Дефицит протеина C
- ✓ Дефицит протеина S

Очень редкие

- ✓ Дисфибриногенемия
- ✓ Гиподисплазиногенемия
- ✓ Дефицит кофактора II гепарина
- ✓ Дефицит или высокое содержание гистидин-содержащих гликопротеинов
- ✓ Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена (тип I)
- ✓ Изменение тромбомодулина
- ✓ Гомозиготная гомоцистинурия

Возможно наследственные

Увеличение уровня факторов VIII, IX, XI свертывания крови или фибриногена

[29]. Особенностью этих случаев было развитие тромбозов в молодом возрасте и выявление при обследовании низкого содержания в плазме антитромбина – III. Далее было сообщено о семейной аномалии фибриногена, ассоциирующейся с тромбозами [13]. В 1981 г был описан плазменный дефицит естественного антикоагулянта протеина C [38], в 1984г – дефицит протеина S [19]. В 1993 г шведским ученым В. Dahlback опубликовано сообщение о семейной аномалии фактора V, сопровождающейся его резистентностью к активированному протеину C (APC-резистентность), которая была вызвана мутацией FV Leiden [21]. Последующие исследования позволили обнаружить дефекты более 40 генов, способствующих развитию тромбозов. В этот список вошли гены, кодирующие основные факторы свертывания, естественные антикоагулянты и фибринолитики: фактор V, протромбин, антитромбин – III, протеины C и S, кофактор гепарина II, фибриноген, плазминоген, активатор плазминогена, фактор Хагемана; ген фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), дефект которого приводит к гипергомоцистемии; а также ряд генов, кодирующих синтез белков, участвующих в метаболизме простагличина, естественного ингибитора агрегации тромбоцитов [8].

Наиболее часто в европейской и американской популяциях выявляются три точковые мутации: FV Leiden, мутация G20210A в гене протромбина и мутация C677A в гене МТГФР [U.Seligson, 2001]. Частота основных наследуемых

тромбофилий существенно варьирует внутри здоровой популяции и среди пациентов с тромбозами. Встречаемость наиболее часто определяемых мутаций приведена в таблице 2 [22,62].

Таблица 2
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАИБОЛЕЕ
РАСПРОСТРАНЕННЫХ МУТАЦИЙ

Дефекты	Встречаемость в %	
	В общей популяции	У больных с тромбозами
FV Leiden	5-10 (среди белой расы)	25
G20210A в гене протромбина	2	6
Повышение уровня фактора VIII (>1,5 ед/мл)	11	25
Дефицит антитромбина III	0,02	1
Дефицит протеина С	0,2-0,4	3
Дефицит протеина S	?	1-2
Мутация C677T в гене МТГФР	54	77

Распространенность мутаций FV Leiden и G20210A в гене протромбина колеблется от 1,6 до 25% в здоровой белой популяции Европы и Северной Америки, от 0 до 4,5 % в азиатских странах (с более низкой частотой в Китае, Японии и центральной Азии); крайне редкая встречаемость отмечается в африканских странах [39]. Это позволяет предполагать, что мутации FV Leiden и G20210A в гене протромбина возникли после эволюционного разделения населения Земли на неафриканцев и африканцев и расхождения белой и азиатской рас [79].

В системе свертывания крови ключевую роль играет тромбин. При большинстве наследуемых тромбофилий происходят нарушения либо инактивации тромбина, либо контроля его биосинтеза. На первый взгляд не ясно, почему подавление (или ингибирование) образования тромбина может вызывать тромбозы. Работы S.R. Hanson et al. [41] привели к открытию так называемого тромбинового парадокса: тромбин обладает как анти- так и протромботической активностью и является ключевым фактором регуляции гемостаза. Концентрация образованного тромбина – один из основных факторов, определяющих его субстратную специфичность [64]. В низкой концентрации тромбин выступает как антипротромботический агент – связывание тромбина с тромбомодулином нейтрализует прокоагулянтную активность тромбина и увеличивает скорость активации протеина С. Активированный протеин С (АПС) инактивирует факторы Va и VIIIa, подавляя таким образом образование тромбина (рисунк 1). Тромбин, связанный с тромбомодулином, теряет способность свертывать фибриноген, активировать фактор V, индуцировать агрегацию тромбоцитов. При повышении концентрации тромбина его главной функцией становится протромботическая – превращение фибриногена в фибрин, активация факторов V, VIII, XI свертывания крови. Активируя факторы V и VIII, тромбин значительно ускоряет собственное образование. При значительной концентрации тромбин активирует фактор XIII свертывания крови, который катализирует "сшивание" α и β -цепей фибрина и связывание α 2-антиплазмина с фибрином. Кроме того, в очень большой концентрации тромбин активирует карбоксипептидазу В, которую еще называют ингибитором фибринолиза, активируемым тромбином (ТАФИ – thrombin activated fibrinolysis inhibitor), основная роль которой заключается в ингибировании взаимодействия плазминогена с фибрином. В такой ситуации тром-

бин выполняет как бы антифибринолитическую функцию. Различные генетические дефекты факторов свертывающей и противосвертывающей систем, а также антифосфолипидные антитела (аФЛ) нарушают механизмы контроля образования тромбина.

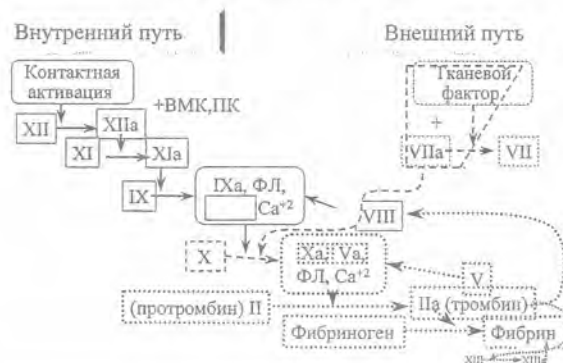
Одной из наиболее часто встречающихся в европейской популяции мутаций, ассоциированных с тромбофилиями, является мутация FV Leiden, приводящая к замене нуклеотида A1691T в гене фактора, что, в свою очередь, сопровождается заменой остатка аргинина на остаток глицина в полипептидной цепи фактора V в положении 506. Изменение первичной структуры полипептидной цепи фактора V делает его устойчивым к расщеплению АПС, что приводит к повышению уровня фактора в плазме и, следовательно, усилению образования тромбина. Более того, мутантный фактор V обладает сниженной кофакторной активностью в системе нейтрализации фактора VIIIa АПС. Таким образом, эти нарушения, приводя к развитию синдрома устойчивости (резистентности) фактора V к АПС (АПС-резистентность), нарушают работу важнейшей антикоагулянтной системы [42]. АПС-резистентность, обусловленная мутацией FV Leiden, является одним из самых распространенных генетических факторов риска наследственных тромбофилий и в России [7,9]. Наличие мутации FV Leiden сопровождается семикратным повышением риска венозных тромбозов, причем 25% носителей мутации переносят тромбозы до 40-летнего возраста. Данная мутация выявляется примерно у 10% больных СКВ [14], а при АФС – у 19% [53].

Риск тромбозов увеличен и у ближайших родственников в семьях с генетическими нарушениями свертывания крови [74]. R.H. Lensen et al. [48] показали, что частота венозных тромбозов была одинаковой как у больных, родственников которых имели венозные тромбозы и FV Leiden, так и у тех пациентов, чьи родственники являлись только носителями этой мутации без отягощенного тромботического анамнеза. По данным этих авторов частота венозных тромбозов в обоих случаях составила 0,34% в год. Однако при сочетании FV Leiden с экзогенными факторами, особенно с иммобилизацией, хирургическими вмешательствами, беременностью, риск венозных тромбозов увеличился в 3 раза, что подтверждает многофакторную этиологию тромбозов. При сравнении пациентов с/без генетических дефектов было отмечено, что у лиц с мутацией FV Leiden к 58-летнему возрасту выживаемость снижается с 93% до 75%.

Прием оральных контрацептивов является самостоятельным фактором риска тромбозов. Частота тромбозов возрастает при сочетании генетических нарушений с другими факторами риска сосудистых нарушений. У женщин с

Рисунок 1

Схема свертывания крови



Примечание: Черные стрелки (сплошные) – внутренний путь свертывания крови, – пунктирная линия – внешний путь свертывания и пунктир точками – общий для обоих. ВМК-высокомолекулярный кининоген, ПК –прекалликреин

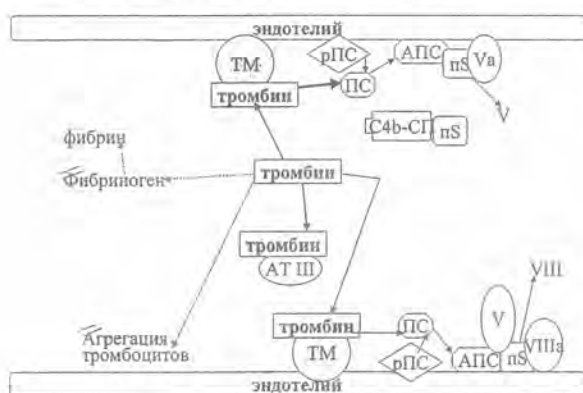
носителем FV Leiden, использовавших оральные контрацептивы, случаи тромбозов составляли 28,5 на 10000 женщин в год по сравнению с 5,7 на 10000 – только с носителем FV Leiden и 3 на 10000 при приеме оральных контрацептивов у женщин без мутации гена [76, 77]. Подобная закономерность отмечалась и у лиц, имеющих гетерозиготную мутацию G20210A в гене протромбина [50].

Значение мутации FV Leiden для артериальных тромбозов продолжает обсуждаться. Одними исследователями отмечена связь между мутацией FV Leiden и ишемической болезнью сердца [27, 30], а также облитерирующим энтеритом [44, 60]. Другие, напротив, не выявили связи между тромбозами артериальной локализации и FV Leiden [61].

M. Schutt et al. [65] описали семью, в которой у родственников отмечалось сочетание АФС с мутацией FV Leiden. Четыре из восьми членов семьи имели тромбозы, и у трех из четырех из них определялись признаки АФС и мутация FV Leiden. Один из четырех человек, имевших тромбозы, был позитивным по аФЛ и не имел мутации, и у одного – наличие FV Leiden (без аФЛ) не сопровождалось тромбозами.

Нарушения в системе протеина С, по-видимому, играют ведущую роль в патологическом тромбообразовании при АФС [6]. Антикоагулянтный механизм в системе протеина С приведен на рисунке 2. Аутоантитела, в том числе и аФЛ, могут вмешиваться в систему протеина С на различных этапах этой системы [14, 24]:

Рисунок 2
Антикоагулянтный механизм системы протеина С.



Примечание: Тромбин связывает тромбомодулин (ТМ) и быстро активирует протеин С (ПС). Этот процесс усиливается рецепторами протеина С (рПС), которые удерживают способность активированного ПС (аПС) связывать, но связанный аПС, по-видимому, не способен выполнять антикоагулянтную функцию. После отделения аПС от рПС, аПС связывает протеин S (пS), и этот комплекс активирует активированный Va фактор свертывания крови серией ограниченных протеолитических реакций. В случае инактивации фактора VIIIa фактор V служит как дополнительный кофактор. С4b-СП-система протеина, связывающая компонент комплемента C4b.

1. Антитела могут ингибировать формирование тромбина, активатора протеина С;

2. Антитела ингибируют активацию протеина С, препятствуя связыванию тромбомодулина (антитела к тромбомодулину);

3. Антитела являются причиной приобретенной АПС-резистентности, которая достигается путем:

- ингибирования белковых ансамблей на отрицательно-заряженной поверхности,
- прямого подавления активности АПС,
- инактивации кофакторов Va и VIIIa

4. Антитела являются причиной приобретенного дефицита протеина С и/или S.

В этих случаях, даже при отсутствии мутаций FV Leiden, фактор Va, связанный с антителами, не расщепляется АПС, сохраняя свою прокоагулянтную активность.

Кроме мутации FV Leiden, другие изменения в гене фактора V свертывания крови могут вызывать АПС-резистентность. В частности, при HR2-гаплотипе, который представляет собой уникальное сочетание шести полиморфных нуклеотидов в экзонах 13 и 16 гена V фактора свертывания крови, имеет место замена His1299Arg в полипептидной цепи фактора V, что приводит к понижению уровня фактора V в плазме [16]. Наличие аллеля R2 ассоциируется с неярко выраженной АПС-резистентностью и повышением риска венозных тромбозов даже при отсутствии FV Leiden. Частота встречаемости HR2-гаплотипа в общей популяции составляет 5,9%, повышаясь в выборке пациентов с семейным или персональным тромбофилезом до 11,8% [18]. Плазменный уровень АПС при сочетании гетерозиготности по HR2-гаплотипу с гетерозиготной мутацией FV Leiden значительно снижается ($p=0,0033$ по сравнению с гетерозиготными носителями FV Leiden) и сравним с наблюдаемым при гомозиготной мутации FV Leiden [18,31].

Найдены и другие, более редкие мутации в гене фактора V, также приводящие к АПС резистентности: Cambridge – сопровождается заменой Arg506Thr в полипептидной цепи фактора V, Hong Kong – Arg306Gly. Не во всех случаях изменение фактора V под действием мутаций сопровождается АПС-резистентностью. Y. Dargaud et al. [23] описали 48-летнюю женщину с гетерозиготной мутацией FV Leiden, но нормальными результатами теста на АПС-резистентность. У пациентки, кроме рецидивирующих эпизодов тромбоза поверхностных вен голеней, отмечалась склонность к кровотечению (меноррагии, маточное кровотечение в родах). Двое ее детей имели I тип болезни фон Виллебранда, а один из троих детей перенес ТЭЛА в 27-летнем возрасте. Ни у одного из пациентов не было обнаружено HR2-гаплотипа. У одного из трех детей пациентки выявлялись сходные с матерью результаты исследования: гетерозиготная мутация FV Leiden. Оказалось, что несоответствие между фенотипом и генотипом, обнаруженное в данной семье, было связано с недостаточностью фактора V. На основании такого рода данных авторы сделали предположение о присутствии в гене фактора V одновременно с FV Leiden дополнительной неидентифицированной ранее мутации. Данная недостаточность фактора V может быть следствием действия новой мутации, приводящей к протеолитической инактивации фактора неактивированным протеином С.

Еще одной распространенной наследственной тромбофилией является гетерозиготная мутация в гене протромбина (G20210A), определяемая примерно у 2% здорового населения, у 6,2% неотобранных последовательных пациентов с первичными тромбозами и у 18 % больных с персональным и семейным анамнезом венозных тромбозов [56]. Ген протромбина локализован на хромосоме 11 (11p11-q12). Данная мутация происходит в 3'-концевой некодирующей части гена, которая, по-видимому, играет регуляторную роль в экспрессии гена. Мутация не изменяет первичную структуру полипептидной цепи протромбина, но, возможно, повышает стабильность его м-РНК и, соответственно, уровень белка в плазме. У 87% носителей мутации G20210A уровень протромбина в плазме повышается более чем на 25% [69]. Возрастание уровня протромбина приводит к увеличению образования тромбина и ослаблению активации протеина С и, соответственно, инактивации фактора Va. Кроме того, как указывалось выше, концентрация тромбина определяет его субстратную специфичность. При повреждении эндотелиальных клеток (ЭК) образование небольших количеств тромбина ведет к активации ЭК и протеина С, и тромбин выполняет в основном антитромботическую функцию. Дальнейшее нарастание его количества способствует протромботической и антифибринолитической функции [24]. У носителей этой мутации риск возникновения тромбоза глубоких вен голеней повышается в ~3 раза [56].

Вопрос об участии данной мутации в формировании артериальных тромбозов также остается открытым. По дан-

ным С.Л.М. Doggen [27] мутация гена протромбина ассоциируется с коронарной болезнью сердца и инфарктом миокарда. У молодых женщин с инфарктом миокарда частота мутации G20210A повышалась до 5% против 1,6% в здоровой популяции [63]. Частота развития сосудистых осложнений у лиц с гетерозиготной мутацией G20210A повышалась при наличии других кардиоваскулярных факторов риска. Так отмечено, что сочетание носительства мутации G20210A с таким фактором риска тромбозов, как курение, повышает вероятность развития артериальных тромбозов в 43 раза. Среди некурящих женщин при сочетании мутации G20210A с другими факторами риска окклюзий (ожирение, гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет) частота развития сосудистых осложнений повышается в 34 раза по сравнению с ~6-кратным риском у женщин с кардиоваскулярными факторами риска без мутации. Однако значение мутации в гене протромбина в развитии артериальных тромбозов продолжает оспариваться. Так, A.Gardemann и J.W. Eikelboom не выявили связи между мутацией в гене протромбина и артериальными тромбозами [30, 33]. Не выявлено преобладания частоты мутации G20210A при облитерирующем тромбангиите [60].

Частота встречаемости мутации G20210A у пациентов с АФС не превышает таковую в общей популяции и рассматривается как независимый фактор риска тромбообразования [15]. P.Sivera et al. [68] описали больную 28 лет, страдавшую СКВ и вторичным АФС, с гомозиготной мутацией G20210A и семейным тромбофлебическим анамнезом. У пациентки развились тромбозы глубоких вен голени после годичного применения оральных контрацептивов. Были выявлены илеофemorальные тромбозы, распространяющиеся до общей подвздошной вены. Обнаруженная у женщины гомозиготная мутация G20210A послужила основанием к изучению состояния гена протромбина у членов ее семьи. Обследование показало наличие гетерозиготной мутации у обоих родителей больной, мутация присутствовала и у их пятерых детей: двое (в том числе и описанная пациентка) оказались носителями гомозиготной мутации G20210A, а остальные трое - гетерозиготной. Примечательно, что все остальные члены семьи не имели тромбофлебических осложнений. Авторы сделали вывод о небольшом увеличении риска тромбозов при наличии мутации G20210A и считают, что для развития тромбофлебических осложнений необходимы дополнительные факторы риска (у описываемой больной - АФЛ, прием оральных контрацептивов).

Наиболее часто встречающейся мутацией, обнаруживаемой у ~50% людей в общей популяции, является гетерозиготная мутация C677T в гене 5,10-МТГФР. Этот фермент участвует в метилировании тетрагидрофолата, в свою очередь необходимого для метилирования гомоцистеина с образованием метионина. Гомоцистеин (ГЦ) - это серосодержащая аминокислота, потенциально обладающая цитотоксическим действием, которое проявляется при повышении содержания ГЦ в плазме выше определенного уровня (гипергомоцистеинемия-ГГЦ). Нарушение метаболизма ГЦ, сопровождаемое ГГЦ, является дополнительным фактором риска артериальных и венозных тромбозов [58].

Показано, что концентрация ГЦ у пациентов с заболеваниями сосудов в среднем на 31 % выше, чем в контрольной группе [73]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 раза выше у лиц с ГГЦ [71]. Уровень ГЦ значительно коррелирует с риском развития инфаркта миокарда, инсульта, а также с показателями смертности [11]. Причины, приводящие к ГГЦ, можно разделить на врожденные и приобретенные. К врожденным относится мутация (как правило-гомозиготная) в гене, кодирующем МТГФР и/или в гене, кодирующем цистатин-β-синтазу (ЦБС). Оба этих фермента участвуют в метаболизме ГЦ, и их неполноценность, связанная с мутацией генов, приводит к ГГЦ. Мутация C677T в гене МТГФР приводит к замене одного аминокислотного остатка в полипептидной цепи фермента, что делает его температурочувствительным, то есть увеличивает

скорость инактивации МТГФР при нормальной температуре тела и, соответственно, приводит к понижению удельной активности фермента. В результате развивается умеренная ГГЦ, более выраженная при гомозиготном варианте мутации C677T. D.Angelo et al. показали, что уровень ГЦ повышается не у всех пациентов с гомозиготной мутацией C677T, а лишь у тех, у кого концентрация фолиевой кислоты в плазме меньше 15,4 нмоль/л [22].

Среди приобретенных причин, приводящих к ГГЦ, выделяют дефицит в организме фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6, участвующих в метаболизме ГЦ; почечную недостаточность, приводящую к нарушению выведения ГЦ, и длительный прием некоторых медикаментов [4].

В настоящее время предполагают ряд механизмов, по которым ГГЦ может приводить к атеротромбозу. Большое внимание уделяется повреждающему влиянию ГГЦ на эндотелий сосудов. Прежде всего этот повреждающий эффект ГЦ обусловлен его окислением. ГЦ в кровотоке очень быстро окисляется до гомоцистина, дисульфидов и тиолактона ГЦ. Процесс окисления ГЦ сопровождается образованием супероксиданиона, гидроксильных радикалов и перекиси водорода. Все эти активные формы кислорода (АФК) не только оказывают непосредственное повреждающее воздействие на эндотелий, но и участвуют в окислении липидов мембран эндотелиальных клеток, приводя к увеличению образования атерогенных оксистеролов и окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), участвующих в образовании пенных клеток и атеросклеротической бляшки [70, 78]. Более того, АФК, образующиеся при окислении ГЦ, взаимодействуют и, таким образом, блокируют действие оксида азота, иначе называемого фактором релаксации эндотелия - основного эндогенного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов. Это не только снижает активность оксида азота, но и способствует образованию токсичного пероксинитрита, тем самым усугубляя эндотелиальную дисфункцию, повреждение эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток [78]. ГГЦ стимулирует все вышеперечисленные процессы путем ингибирования активности антиоксидантного фермента клеток - глутатионпероксидазы, необходимого для инактивации липидных и водородных перекисей [34, 78]. Кроме того, ГГЦ повышает риск развития тромбоза за счет активации VII, VIII и V факторов свертывания крови, активации экспрессии тканевого фактора эндотелием, снижения активности протеина С [10, 78].

Таким образом, ГГЦ, приводя к эндотелиальному повреждению и дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосудов, усилению перекисного окисления липидов, в том числе - ЛПНП, а также нарушению баланса между свертывающими и противосвертывающими механизмами, может вносить значительный вклад в атеротромботическое поражение сосудов пациентов с СКВ и АФС.

При наследственных тромбофилиях значительно повышается риск тромбозов во время беременности, наиболее частая локализация которых - илеофemorальные сосуды. Частота встречаемости тромбозов во время гестации ассоциировалась с наличием мутации FV Leiden, при этом отношение шансов (ОШ), являющееся показателем меры риска появления изучаемого результирующего фактора, составляло 16,3 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 4,8 до 54,9. Был отмечен также риск развития тромбозов во время беременности при наличии мутации G20210A в гене протромбина (ОШ 10,2 при 95% ДИ от 4,0 до 25,9) [37]. Одновременное наличие двух описанных мутаций еще более увеличивало риск тромбозов (ОШ 107) [35]. В ретроспективном исследовании было отмечено, что венозные тромбозы возникают в течение беременности и послеродовом периоде более чем у 60% женщин с дефицитом антитромбина III и более чем у 20% беременных с дефицитом протеина С или S [36]. Проспективное исследование родственников беременных с дефицитом антитромбина-III, протеина С и S, включавшее 129 членов семей без тромбозов, по-

казало, что дефицит одного из этих факторов повышал риск венозных тромбозов в течение беременности и послеродовом периоде в восемь раз по сравнению с женщинами, ближайшими родственниками которых не имели данных мутаций [32].

Наследуемые тромбофилии повышают и риск потерь плода. К факторам риска потери плода при исследовании женщин после 28 недель беременности были отнесены дефицит антитромбина III, протеинов C и S, наличие мутации FV Leiden (ОШ = 5,2; 2,3; 3,3; и 2,0 соответственно), значительно повышается риск потери плода при сочетании дефицита антикоагулянтов с мутацией (ОШ=14,3) [57]. Другое исследование показало, что риск поздних потерь плода (после 20 недели гестации) возрастает в три раза у носителей мутаций G20210A в гене протромбина или FV Leiden [51]. В более масштабных исследованиях у 52% женщин с замедлением роста плода, преэклампсией, отслойкой плаценты или замершей беременностью выявлены гетерозиготные мутации FV Leiden или G20210A в гене протромбина или гомозиготная мутация C677T в гене МТГФР по сравнению с 17% в контроле [46]. Эти данные указывают на необходимость обязательного исследования, направленного на выявление наследственных тромбофилий, у беременных с синдромом потери плода или наличием тромбозов не только во время беременности, но и в анамнезе, а также у беременных, у которых ближайшие родственники имели рецидивирующие тромбозы.

По данным R. Rai et al. [59] при оценке исходов беременности у 24 женщин с аФЛ и мутацией FV Leiden, а также у 80 женщин, позитивных по аФЛ, с потерей плода, но без мутаций, было установлено, что число случаев рождения живого плода было достоверно ниже у женщин с FV Leiden по сравнению с теми, кто не имел такой мутации: у 12/24 (50%) против 57/80 (70%) ($p=0,03$). Авторы подчеркнули, что женщины с рецидивирующими симптомами потери плода и аФЛ должны исследоваться на наличие мутации FV Leiden как дополнительного фактора риска тромбоза.

Одновременное наличие у больных нескольких мутаций повышает риск тромбообразования. В четырех исследованиях, которые включали 667 членов семей больных с дефицитом протеинов C, S или антитромбина III, было отмечено, что венозные тромбозы наблюдались у 13-25% пациентов, несущих только мутацию FV Leiden, у 19-57% лиц с каким-либо дефицитом протеинов C, S или антитромбина III и у 73-92 % при сочетании дефицита природных антикоагулянтов с мутацией FV Leiden [45, 75]. Сходные результаты, указывающие на более высокую частоту возникновения тромбозов при одновременном наличии мутаций FV Leiden и G20210A в гене протромбина, были получены и другими исследователями [26, 72].

Имеются и другие описания случаев развития тромбозов у молодых лиц с множественными мутациями. E.A. Higginbotham et al. [43] описали 15-летнюю девушку с достоверной СКВ и АФС, у которой венозные тромбозы развились после короткого курса приема оральных контрацептивов. Исследование трех вышеупомянутых точковых мутаций показало, что больная является носителем гетерозиготной мутации FV Leiden и гомозиготной мутации C677T в гене МТГФР. Описан пациент с тромбозом портальной и мезентериальных вен, у которого были выявлены гетерозиготные мутации G20210A в гене протромбина и C677T в гене МТГФР в сочетании с умеренной ГЦ [67]. Однако вопросы об истинной значимости многих мутаций при тромбозах, в том числе и при АФС, остаются открытыми. Так, V.J. Martlew et al. [52] описали 31-летнюю женщину с сочетанием гетерозиготных мутаций G20210A в гене протромбина и C677T в гене МТГФР (уровень ГЦ был в пределах нормы), у которой не было эпизодов тромбозов. Авторы подчеркивают, что пациентке успешно была проведена тонзиллэктомия, и в анамнезе она имела три беременности, две из которых благополучно завершились родами в срок путем Кесарева сечения. Таким образом, даже сочета-

ние экзогенных факторов риска тромбозов, к которым может быть отнесена тонзиллэктомия, с несколькими мутационными изменениями не является абсолютным предиктором тромбообразования. Следует учесть, что в приведенном случае у пациентки имелась гетерозиготная мутация C677T в гене МТГФР, которая, как считают, не имеет клинической значимости.

В исследовании С.И. Капустина и соавт. [5] среди 45 больных, перенесших ТЭЛА, частота трех точковых мутаций была следующей: у 11,1% пациентов выявлена мутация G20210A в гене протромбина, у 8,9% - мутация FV Leiden, у 13,3% - гомозиготная мутация C677T в гене МТГФР, один из 45 пациентов имел сочетание мутаций FV Leiden и G20210A. В другой работе, которая включала 44 беременных женщины с развившимися венозными тромбозами, мутации были зарегистрированы у 32 пациенток. Авторы отметили наличие двойных мутаций у четырех из 32 женщин с мутациями: у двух - FV Leiden и C677T в гене МТГФР, у оставшихся двух - мутации G20210A в гене протромбина и C677T [7]. З.С. Баркаган с соавт. [2] отметили сочетание мутации FV Leiden с ГЦ у 13 пациентов с тромбозами. Суммируя особенности возникновения и течения тромбозов у пациентов с наличием двойных точковых мутаций, можно отметить возникновение окклюзий в более раннем возрасте и частое рецидивирование тромботических осложнений.

Вопрос о частоте встречаемости мутаций в генах свертывания крови и их роли у аФЛ-позитивных больных остается открытым. Существуют немногочисленные работы, посвященные мутационным изменениям генов при АФС [54, 55]. Некоторые исследователи считают, что наличие мутаций в генах свертывания крови является основополагающим фактором в развитии тромбозов.

Авторы одной из работ, проведя многофакторный анализ, не подтвердили, что наличие аФЛ является предиктором тромбообразования, но пришли к заключению, что мутации FV Leiden и G20210A способствуют образованию венозных тромбозов [40]. B.Montarulli et al. [53] отметили, что частота встречаемости мутации FV Leiden в группе больных с аФЛ без тромбозов заметно не отличалась от общепопуляционной, в то время как при венозных тромбозах она достоверно повышалась до 19% ($p<0,05$). R.Besnier et al. [17] оценивали распространенность мутации FV Leiden у пациентов с синдромом Снеддона у аФЛ-позитивных и аФЛ-негативных пациентов. Получены данные о высокой распространенности гетерозиготной мутации FV Leiden в группе больных, негативных по аФЛ. Авторы сделали вывод, что тромбозы при синдроме Снеддона имеют многофакторный механизм.

Среди работ, в которых изучали распространенность тромбофилий при АФС, следует отметить исследование G.Papaioannou et al. [54]. Авторы выявили преобладание при АФС мутации FV Leiden (24,6% по сравнению с 3% в контроле), G20210A в гене протромбина (14,7% против 2% в контроле), а также дефицита антитромбина III (1,6% против 0,1% в контроле). Дефицит протеина C выявлен у 4,9% пациентов, дефицит протеина S у 1,6% - против с 0,1% в контроле ($p<0,05$). Однако значимых различий в распространенности гомозиготной и гетерозиготной мутаций C677T в гене МТГФР у пациентов и в общей популяции не было получено (39,3% у больных и 40% в контроле). Двойные мутации в генах отмечались у 8 больных с АФС: у 5 пациентов - мутация FV Leiden и C677T в гене МТГФР, у 3 пациентов - сочетание мутации G20210A в гене протромбина и C677T в гене МТГФР. Все эти факты указывают на то, что мутации FV Leiden и G20210A, так же как и дефекты протеинов C, S, антитромбина-III, являются важными факторами риска тромбозов у пациентов с АФС. F. Pieroni et al. [55] отметили значимость мутации в гене протромбина при АФС для венозных тромбозов: мутация G20210A в гене протромбина встречалась в 6-7 раз чаще у пациентов с венозными тромбозами и АФС, чем в контрольной группе. Это подтверждает тот факт, что данная мутация ассоцииру-

ется со значительным повышением риска венозных тромбозов при АФС.

Значение мутации МТГФР у женщин с аКЛ исследовали E. Couto et al. [20]. Исследование, целью которого было оценить значимость различных факторов в возникновении спонтанных выкидышей, включало 88 женщин с рецидивирующими спонтанными выкидышами и 88 здоровых женщин, разделенных на группы по возрасту и национальности, у которых определялись аКЛ, волчаночный антикоагулянт, уровни протейнов С и S, антитромбина III и мутации FV Leiden, G20210A в гене протромбина, C677T в гене МТГФР. Наибольший риск спонтанных выкидышей был связан с наличием в крови аКЛ: 11 из 88 женщин со спонтанными выкидышами были аКЛ-положительными против 1 из 88 здоровых женщин (ОШ=12,4 при 95% ДИ от 5 до 98,5). Гетерозиготная мутация C677T обнаружена у 59 женщин со спонтанными абортми против 35 здоровых женщин (ОШ=3,1 при 95% ДИ от 1,7 до 5,7). В то же время большую значимость имело сочетание аКЛ-положительности с гетерозиготной мутацией C677T, которое было обнаружено у 8 женщин со спонтанными выкидышами и ни у одной из

здоровых женщин ($p<0,01$). Это позволило авторам сделать заключение, что ассоциация аКЛ с мутацией C677T в гене МТГФР может быть фактором риска тромбоза и рецидивирующих спонтанных выкидышей.

A. Bengtsson et al. [14] в противоположность другим результатам, обследуя аФЛ – положительных больных с СКВ, не обнаружили связи тромбозов ни с АФС, ни с наличием FV Leiden и тромбозами.

Таким образом, остаются открытыми вопросы: отличается ли АФС, относящийся к группе приобретенных тромбофилий, от других тромбофилий, и как часто эти мутации ассоциируются с наличием аФЛ. Изучение частоты мутаций в генах свертывания крови у больных с АФС позволит не только выявлять факторы риска тромбозов, но и вносить коррекцию в проводимую терапию. Это особенно важно при планировании беременности у больных АФС, так как наличие двух факторов риска тромбозов (аФЛ и мутации) является показанием к антикоагулянтной терапии, а при гомозиготной мутации C677T в гене МТГФР необходим контроль за содержанием ГЦ, фолиевой кислоты и витаминов группы В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Очерки антиромботической фармакопрофилактики и терапии. М., "Ньюдиамед", 2000, 14-15, 129.
2. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Мамаев А.Н., Костюченко Г.И. О сочетании резистентности фактора Va к активированному протеину С и гипергомоцистеинемии. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов, М., 2002, приложение 1, 29-30.
3. Бокарев М.И., Воробьев Г.С., Козлова Т.В. Гомоцистеин как причина рецидивирующего тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2001, 2, 43-44.
4. Ефимов В.С., Цекалоф А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. Лаборатор. мед., 1999, 2, 44-48.
5. Капустин С.И., Кобылянская В.А., Паншина А.М. и др. Частота мутаций FV Leiden, протромбин G20210A и МТГФР C677T при тромбозах легочной артерии. Тромбоз, гемостаз и реология, 2001, 1(5), 94-95.
6. Макария А.Д., Бицалде В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у беременных с потерями плода в анамнезе. Акуш. и гин., 1999, 2, 62-27.
7. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю. и др. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы среди беременных московской популяции (C677T) и их связь с патогенезом. Тромбоз, гемостаз и реология, 2001, 5(5), 47-53.
8. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. Биохимия, 2002, 67, 40-55.
9. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачев Е.А. и др. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер. архив, 2000, 5, 34-38.
10. Alpert M.A. Homocyst(e)ine, atherosclerosis and thrombosis. South. Med. J., 1999, 92 (9), 858-865.
11. Arnesen E., Refsum H., Bona K.H. et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int. J. Epidemiol., 1995, 24, 704-709.
12. Autsumi T., Bertolosi M.L., Koike T. Genetic of antiphospholipid syndrome. Rheumatic Dis. Clinic., 2001, 27, 565-572.
13. Beck E.A., Charache P., Jackson D.P. A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen ("fibrinogen Baltimore"). Nature, 1965, 208, 143-145.
14. Benegtsso A., Zoller B., de Frutos P.G. et al. Factor V: Q mutation and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Lupus, 1996, 5, 598-601.
15. Bentallocini M.L., Autsumi T., Hunt O. et al. Prothrombin mutation is not associated with thrombosis in patient with anticardiolipin syndrome. Br.J.Derm., 1998, 120, 469-470.
16. Bernardi F., Faioni E.M., Castoldi E. et al. Factor V Genetic Component Differing From Factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. Blood, 1997, 90, 15, 1552-1557.
17. Besnier R., Frances C., Ankri A. et al. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. Lupus, 2003, 12, 406-408.
18. Castaman G., Ruggeri M., Tossetto A., Rodeghiero F. Heterogeneity of activated protein C resistance phenotype in subjects with compound heterozygosity for HR2 haplotype and FV Leiden mutation (R506Q) in factor V gene. Thromb. Haemost., 2000, 84, 357-358.
19. Comp P.C., Esmon C.T. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N.Engl.J.Med., 1984, 311, 1525-1528.
20. Couto E., Barini R., Sarno M., Annichino-Bizacchi J.M. Association of anticardiolipin antibody and C677T MTRF mutation in recurrent spontaneous abosting women: a new path in thrombophilia ? Lupus, 2002, 11, 616.
21. Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc.Natl.Acad.Sci USA, 1993, 90, 1004-1008.
22. D'Angelo, Coppola A., Madonna P. et al. The role of vitamin B12 in fasting hiperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. Thromb. Haemost., 2000, 83, 563-570.
23. Dargaud Y., Trzeciak M.C., Vinciguerra C., Negrier C. A false negative activated protein C (APC) resistance result: a case report. Suppl. to the J. Thromb. Haemost., 2001, July, 1488.
24. De Groot P.G., Derksen R.H.W.M. The influence of antiphospholipid antibodies on the protein C pathway. In Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. Ed. Khamashta M.A. Springer, 2000, 307-316.
25. De Stefano V., Finazzi G., Manucci P.M. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. J.Am.Soc. Hematolog., 1996, 87, 3531- 3543.
26. De Stefano V., Martinelli I., Mannucci P.M. et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A pro-

- thrombin mutation. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 341, 801-806.
27. Doggen C.J.M., Cats V.M., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation*, 1998, 97, 1037-1041.
 28. Douketis J.D., Kearon C., Bates S. et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*, 1998, 279, 458-462.
 29. Egenberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Tromb. Diath. Haemorrh.*, 1965, 13, 516-530.
 30. Eikelboom J.W., Baker R.I., Parsons R. et al. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb. Haemost.*, 1998, 80, 878-880.
 31. Faioni E.M., Franchi F., Buccaiarelli P. et al. Coinheritance of the HR2 haplotype in the factor V gene confers an increased risk of venous thromboembolism to carriers of factor V R506Q (factor V Leiden). *Blood*, 1999, 94, 3062-3066.
 32. Friederich P.W., Sanson B.J., Simioni P. et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann.Intern. Med.*, 1996, 125, 955-960.
 33. Gardemann A., Arsic T., Katz N. et al. The factor V G20210A and factor V G1691A gene transitions and coronary hard disease. *Thromb. Haemost.*, 1999, 81, 208-213.
 34. Garg U.D., Hassid A. Nitric oxide-generation vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J.Clin. Invest.*, 1989, 93, 1774-1777.
 35. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and puerperium. *N.Engl.J.Med.*, 2000, 342, 374-380.
 36. Girling J., de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.*, 1998, 10, 135-144.
 37. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylentetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1998, 179, 1324-1328.
 38. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1370-1373.
 39. Gurgey A., Kudayarov D.K., Tuncer M. et al. The factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Kirghiz population. *Tromb.Haemost.*, 2000, 84, 356.
 40. Hansen K.E., Kong D.F., Moore K.D., Ortel T.L. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J.Rheumatol.*, 2001, 28, 2018-2024.
 41. Hanson S.R., Harker L.A., Kelly A.B. et al. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J.Clin. Invest.*, 1993, 92, 2003-2012.
 42. Heeb M.J., Kojima Y., Greengard J.S. et al. Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. *Blood*, 1995, 85, 3405-3411.
 43. Higginbotham E.A., Zimmerman S.A., Howard T.A. et al. Effects of inherited thrombophilic mutations in an adolescent with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 370-372.
 44. Irvine C.D., Foley P.W., Standen G.R. et al. Should patient with atherosclerosis or peripheral vascular disease be stratified for factor V Leiden? *Blood*, 1997, 90, 2114.
 45. Koeleman B.P.C., Reitsma P.H., Allart C.F., Bertina R.M. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood*, 1994, 80, 1031-1035.
 46. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 340, 9-13.
 47. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, 2000, 95, 1517-1532.
 48. Lensen R.H.M., Bertina R.M., de Ronde H. et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb.Haemost.*, 2000, 83, 817-821.
 49. Lindmarker P., Schulman S., Sten-Linder M. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in prothrombin gene. *Thromb. Haemost.*, 1999, 81, 684-689.
 50. Martinelli I., Sacchi E., Landi G., et al. High risk of cerebral-ven thrombosis in carriers of prothrombin-gene mutation and users of oral contraceptives. *N.Engl.J.Med.*, 1998, 338, 1793-1797.
 51. Martinelli I., Taioli E., Cetin I. et al. Mutation in coagulation factors in women with explained late fetal loss. *N.Engl.J.Med.*, 2000, 343, 1015-1018.
 52. Martlew V.J., Perez-Casal M., Alfrevic Z., Toh C.H. What clinical significance has the presence of the homozygous G20210A prothrombin gene mutation in a healthy woman? *Thromb.Haemost.*, 2000, 84, 355-356.
 53. Montaruli B., Borchellini A., Tamponi G. et al. Factor V Arg - Gln mutation in patient with antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 1996, 5, 303-306.
 54. Papaioannou G., Speletas M., Vasilikioti S. et al. Prevalence of congenital thrombophilia defects in patients with APS. *Lupus*, 2002, 11(9), 608.
 55. Pieroni F., Freitas M.V.C., Zago A.G. et al. Factor Leiden, FII G20210A and MTHFR C677T and the risk of venous thromboembolism, arterial thrombosis and recurrent miscarriage in APS. *Lupus*, 2002, 11(9), 605.
 56. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996, 88, 3698-3703.
 57. Preston P.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 1996, 348, 913-916.
 58. Puddu P. Homocysteine and risk for atherothrombotic events. *Cardiologia*, 1999, 44, 627-631.
 59. Rai R., Backos M., Regan L. Antiphospholipid antibodies, factor V Leiden and recurrent miscarriage - a prospective pregnancy study. *J. Autoimmunity. Special Issue: papers and abstracts from the 9th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies*. 2000, 15, 37.
 60. Renner W., Koppel H., Brodmann M. et al. Factor II G20210A and factor V G1691F gene mutations and peripheral arterial occlusive disease. *Tromb. Haemost.*, 2000, 83, 20-22.
 61. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K. et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl Med.*, 1995, 332, 912.
 62. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, 1999, 353, 1167-1173.
 63. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*, 1997, 90, 1747-1750.
 64. Salem H.H. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: assessment of the potential risk for thrombosis. *Lupus*, 1996, 5, 163-166.
 65. Schutt M., Kluter H., Hagedorn-Greife M. et al. Familial coexistence of primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden. *Lupus*, 1998, 7, 176-182.
 66. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N. Engl.Med.*, 2001, 334, 1222-1232.
 67. Silingardi M. Mesenteric-portal vein thrombosis in a patient with hyperhomocysteinemia and heterozygous for

- G20210A prothrombin allele. *Thromb. Haemost.*, 2000, 84, 358-359.
68. Sivera P., Bosio S., Bertero M.T. et al. G20210A homozygosity in antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Haematology*, 2000, 85(1), 109-110.
69. Smirnov M.D., Safa O., Esmon N.L. et al. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood*, 1999, 94, 3839-3846.
70. Starkebaum G., Harlan J.M. Endothelial cell injury due to copper-catalysed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J.Clin.Invest.*, 1986, 77, 1370-1376.
71. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W. et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US Physicians. *JAMA*, 1992, 268, 877-881.
72. Tsakadze N.L., Heit J.A., Daniels T. M. et al. Autoimmune thrombophilia: prevalence of autoantibodies to factor II and V and proteins C or S, and their association with thrombophilia. *J. Autoimmunity. Special Issue: papers and abstracts from the 9th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies*, 2000, 15, PD27.
73. Ueland P.M., Refsum H., Brattstrom L. et al. Plasma homocysteine and cardiovascular disease, in Francis RBJ (ed): *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Hemostasis, and endothelial function*. New York, NY, Dekker, 1992, 181.
74. Vaarala O., Puurunen M., Manttari M. et al. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb.Haemost.*, 1996, 75, 456-459.
75. van Boven H.H., Vandenbroucke J.P., Briet E. et al. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood*, 1999, 94, 2590-2594.
76. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E., et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994, 344, 1453-1457.
77. Vandenbroucke J.P., van der Meer F.J.M., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ*, 1996, 313, 1127-1130.
78. Welch G.N., Upchurch G. Jr, Loscalzo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1997, 811, 48-58.
79. A., Griffin J.H., Xu X. et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood*, 1997, 89, 397-402.

Поступила 15.01.03

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

КОМПЛЕКСНОЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ В ДЕТСКОМ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Т.А. Шелепина., Н.Н. Кузьмина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Ювенильные артриты - тяжелые заболевания, приводящие в значительном проценте случаев к инвалидизации, обусловленной чаще всего деформациями коленных и тазобедренных суставов, а также мелких суставов кистей. Реабилитационное лечение таких больных обычно проводится в ортопедических стационарах при стихании признаков активности воспалительного процесса. В настоящем сообщении приведены результаты внедрения комплексного функционального лечения больных в детском ревматологическом стационаре, позволившие улучшить функциональный статус у значительного процента больных детей.

Ключевые слова: ювенильный хронический артрит, функциональное лечение, организационные вопросы

Инвалидность вследствие поражения опорно-двигательного аппарата среди больных ювенильными артритами (ЮА) достигает при неблагоприятном течении заболевания 50% [1]. Необходимость комплексной реабилитации не оспаривается ни отечественными [7,8,9], ни зарубежными исследователями [12,13,14]. В отечественной литературе освещается обычно санаторно-курортный этап лечения больных ЮА [3,4,6], либо анализируются результаты оперативного вмешательства [2,8]. Проблема раннего реабилитационного лечения, проводимого непосредственно в ревматологической клинике, в литературе уделяется недостаточное внимание.

Цель настоящей работы - ознакомить читателей с комплексным функциональным лечением /ФЛ/ больных ЮА в детской ревматологической клинике. В основу положен 12-летний опыт работы реабилитационной группы детского отделения Института ревматологии РАМН.

Материалы и методы

В исследование были включены 208 пациентов, наблюдавшихся с 1990 до 2002 гг, из них 96 с системной и 112 с суставной формой ЮА. Давность заболевания и длительность наблюдения за больными представлены в таблице 1. Функциональный статус пациента регистрировался при первичном осмотре в клинике института, в процессе наблюдения и при его завершении. При его оценке учитывались: амплитуда пассивных и активных движений в суставах, поражение которых приводило к функциональной недостаточности /ФН/, анатомическая и функциональная длина конечностей, степень опороспособности. Для определения возможностей самообслуживания и выраженности болевого синдрома по оценке пациента использовалась функциональная шкала (Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale - JAFAS). При определении степени ФН мы учитывали совокупность следующих параметров: амплитуда движений в крупных суставах, самообслуживание, наличие объективных проявлений ФН (хромота, невозможность сжать руку в кулак), необходимость ухода за ребенком и возможность родителям продолжать работу. Шкала предусматривала 4 степени. Для уточнения сроков начала корригирующего этапа лечения, оценки степени локального воспаления до и после его проведения вы-

Таблица 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ ЮА

Признак	Сист. ф-ма, n=96		Суст. ф-ма, n=112	
	abc	%	abc	%
Женский пол	55	57	90	80,4
Ср.возраст дебюта, годы	4,9 ± 0,4 (6мес. - 15лет)		3,6 ± 0,3 (6мес. - 14лет)	
Давность заболевания на момент 1-го осмотра, годы	2,6 ± 0,2 (1 - 11)		3,6 ± 0,3 (1-13)	
Давность заболевания к моменту первых проявлений ФН, годы	2,6 ± 0,2 (1-9)		3,3 ± 0,2 (1-10)	
Давность наблюдения, годы	3,8 ± 0,2 (2-9)		4,5 ± 0,3 (2-20)	

полнялась ультразвуковая томография суставов в продольной и поперечной проекциях линейным датчиком 7,5 МГц на аппарате "ALOKA-SSD-680".

В состав реабилитационной группы входили врачи, медсестры по ФЛ, гипсовой технике, массажу, инструктор по трудотерапии. Использовалось следующее оборудование: установка для индивидуальной разработки (УГУЛЬ), аппарат для пассивной разработки движений в коленном и тазобедренном суставах, "малая механотерапия" - тележки для кисти, качалки для голеностопного сустава, тренажеры - велотренажер, степпер, гребной; манжеты, подвесы, грузы. В качестве расходного материала использовался гипс, поливик, педелон, вата, бинты.

Методы ФЛ. Применялись комбинации различных известных методик консервативной ортопедии, таких как лечение положением, ЛФК, трудотерапия, арттерапия, массаж и ортезирование, а также разработанные нами методики этапной коррекции деформации суставов, в том числе в циркулярной гипсовой повязке.

При подборе методик ФЛ учитывался возраст больного, выраженность воспалительного процесса, степень ФН. Когда ФН была обусловлена в основном активностью воспалительного процесса и носила преходящий характер, целью ФЛ было снятие страха перед движением,

борьба с гиподинамией, профилактика формирования порочных установок - предшественников контрактур и мышечной атрофии, сохранение удовлетворительного объема движений в суставах, то есть данное лечение носило профилактический характер. При высокой локальной активности воспалительного процесса для решения этих задач использовали щадящие методики ФЛ. К ним относятся игро-трудотерапия, лечение положением и пассивная гимнастика.

По мере купирования локальных признаков воспаления к описанным методикам подключались другие элементы кинезотерапии - активные движения в суставе в облегченном режиме: занятия в УГУЛЕ, малая механотерапия, индивидуальные занятия активной лечебной гимнастикой под руководством инструктора. В последующем назначались групповые занятия ЛФК. Если ребенок был функционально сохранен (ФН1), то все описанные методики имели профилактический характер и их выполнение рекомендовалось больным при переводе под амбулаторное наблюдение.

При 2-3 степени ФН и активности воспалительного процесса вышеописанные методики являлись предварительными. Основной, корригирующий, этап проводился только после купирования признаков локального воспалительного процесса в суставах. Его задачей являлось исправление или уменьшение степени выраженности дискондастной деформации, значительно нарушающей функцию конечности. На этом этапе лечения выполнялись все виды лечебной гимнастики: изометрическая, пассивная, активная (свободные и облегченные движения), групповые и индивидуальные занятия с повторением их в течение дня. При отсутствии противопоказаний назначался массаж для коррекции мышечного дисбаланса. При 1-2 рентгенологической стадии артрита корригирующий этап деформации в пределах 10 градусов включал комбинацию физиологических методик - лечения положением, ЛФК, массажа и ортезирования. Однако в запущенных случаях при давности стойкой контрактуры более 6 месяцев использовалась методика этапной коррекции в гипсовой повязке. Сущность разработанной нами методики состояла в этапном, щадящем исправлении деформации, которое не требует проведения наркоза или коррекции медикаментозной терапии. Методика включает предварительный, коррекционный, иммобилизационный и восстановительный этапы [11]. Подробное описание методики не входит в задачи данной публикации.

При полиартикулярном варианте ЮА, с нарушением функции практически всех суставов верхних и нижних конечностей (ФН 2-3 степени) и затруднении в определении основного звена в ее развитии, второй этап ФЛ был направлен на мобилизацию суставов, то есть увеличение амплитуды движений. Основной методикой на данном этапе являлась лечебная гимнастика. Таким образом, при 2-3 степени ФН и снижении активности воспалительного процесса выполнялся второй этап ФЛ, направленный либо на коррекцию деформации, либо на мобилизацию суставов.

Целью третьего, восстановительного, этапа при ФН не выше 2 степени было укрепление мышечного тонуса, обучение ребенка физиологической походке. На этом этапе проводились групповые занятия ЛФК с включением упражнений на усиление мышечной силы, занятия на тренажерах, массаж.

ФЛ больных с ФН-3 степени и активным воспалительным процессом ограничивалось описанными выше щадящими методиками. При снижении воспалительной активности при моно-олигоартикулярных поражениях выполнялось корригирующее лечение, направленное на устранение или уменьшение деформации, являющейся причиной ФН. При полиартикулярном поражении основной задачей ФЛ было сохранение возможности самостоятельного передвижения и самообслуживания ребенка. Для решения этой задачи, кроме ЛФК и лечения положением, широко применялось ортезирование суставов, в частности для уменьшения ульнарной девиации, сгибательных контрактур пястнофаланговых и межфаланговых суставов кистей.

При лечении больных с ФН 4 степени основной задачей ФЛ была вертикализация пациента. На первом этапе (при наличии активности воспалительного процесса) выполнялись только щадящие методики, включавшие, кроме вышеперечисленных, "ходьбу лежа". На втором этапе ФЛ, целью которого был перевод пациента в вертикальное положение, использовали все виды кинезотерапии. При переводе в вертикальное положение применяли поддерживающие ортезы и дополнительную опору (костыли или ходилки). ФЛ больных с ФН-4 степени было длительным и требовало повторных госпитализаций для проведения отдельных ее этапов.

Результаты

У 90 из 96 больных (94%) системной формой ЮА исходно, при первом поступлении в клинику, имелись нарушения функции суставов, у 6 пациентов ФН были преобладающими. У 31 ребенка (32%) отмечались умеренные признаки ФН (хромота, затруднения при самообслуживании). Признаки выраженной ФН определялись у 44 (46%) детей, 13 из которых были лишены возможности передвижения. 15 детей имели минимальные ФН суставов.

Среди больных суставной формой ЮА нарушения функции суставов выявлялись у 106 (95%) детей. Умеренные признаки ФН имелись у 58 (52%), выраженные - у 38 (34%) больных этой группы, 11 из которых самостоятельно не передвигались. У 16 детей ФН суставов не было.

С учетом указанных ФН суставов 140 (67 %) больным было проведено лечение с целью коррекции имевшихся деформаций и 63 (30%) - с профилактической целью. 5 детей по разным причинам не получали ФЛ.

При одновременном начале медикаментозного и ФЛ у 74 больных ЮА уменьшения степени ФН в суставах удалось достигнуть в 57% случаев.

При подключении ФЛ к ранее начатому медикаментозному лечению успешный результат был получен лишь у 29 (33%) из 87 детей (табл.2)

Таблица.2

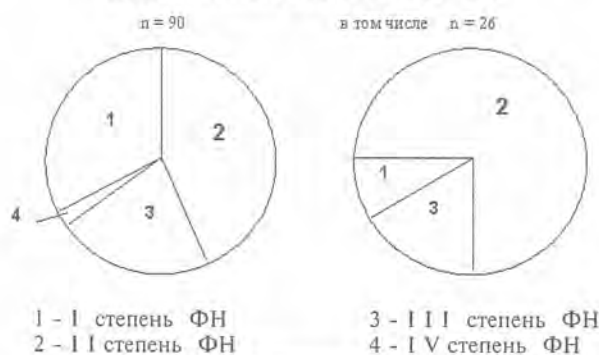
ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ПОДКЛЮЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Динамика функционального статуса опорно-двигательного аппарата	Одновременное начало медикаментозного и функционального лечения, n =74		Подключение функционального лечения к ранее проводимой медикаментозной терапии, n =87	
	abc	%	abc	%
Отсутствие динамики	31	42	54	62
Улучшение/уменьшение выраженности ФН/	42	57*	29	33 *
Ухудшение	1	1	4	5
p	0,0047			

Подчеркнем, что даже при наиболее тяжелой, системной форме ЮА с полиартикулярными поражениями, у 73% из 26 пациентов, регулярно 2-3 раза в году находившихся на лечении в клинике института в течение 8,5 лет и получавших адекватное медикаментозное и комплексное ФЛ, удалось сохранить к концу наблюдения умеренную степень ФН (рис.)

Рисунок

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНЕЙ ФН ПРИ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ ФОРМОЙ ЮА И СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ РЕГУЛЯРНОЕ ФЛ



Основной причиной ФН у больных при полиартикулярном варианте ЮА были сгибательные контрактуры коленных и тазобедренных суставов, из-за которых некоторые дети потеряли возможность передвижения. У 32 таких больных была определена степень деформации (угол сгибательной контрактуры в коленных и тазобедренных суставах) до начала ФЛ и в результате коррекции. У 16 из них имелись деформации двух суставов. Положительная динамика достигнута в 85 % случаев. Средний угол контрактуры с 27 градусов уменьшился до 4. Данные представлены в таблице 3.

В результате проведения комплексной терапии, включавшей активное ФЛ, доля инвалидизированных больных среди детей с системной формой ЮА уменьшилась с 48 до 21%, при суставной форме - с 31 до 18% (таблица 4), число функционально сохраненных детей соответственно увеличилось в обеих группах.

Обсуждение

Длительное наблюдение за большой группой больных с различными вариантами ЮА и результаты комплексного медикаментозного и ФЛ позволяют нам рекомендовать создание реабилитационной службы в детском ревматологическом стационаре, задачей которой является организация и проведение ФЛ, включающего обоснование двигательного режима и подбор профилактического или корригирующего комплекса, выполняемого и в стационаре, и в амбулаторных условиях. Основная задача ФЛ - обеспечить безболезненное движение в пораженном суставе в условиях восстановления правильных осевых соотношений в нем, что достигается комбинацией ЛФК, лечения положением и ортезирования.

Завершающим этапом ФЛ в детском ревматологическом стационаре является обучение пациентов и их родителей комплексу лечебной гимнастики и определение индивидуального режима физических нагрузок и отдыха ребенка. При этом учитывается вариант артрита: при рецидивирующем течении показана только лечебная гимнастика, при отсутствии обострений артрита можно рекомендовать плавание, езду на велосипеде, игру в бадминтон и настольный теннис.

Для внедрения методики раннего ФЛ в практику детских ревматологических стационаров целесообразно выделение врача, отвечающего за его организацию. Осмотр ребенка врачом реабилитационной группы должен проводиться не позднее второго дня с момента поступления больного и предусматривает решение конкретных задач: 1) выявление поражений, которые являются или могут явиться причиной ФН, 2) определение цели ФЛ и 3) подбор методик, позволяющих достичь данную цель лечения. Основной задачей осмотра следует считать выявление дискондартных деформаций.

ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ СГИБАТЕЛЬНЫХ КОНТРАКТУР У БОЛЬНЫХ СУСТАВНОЙ ФОРМОЙ ЮА (ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫЙ ВАРИАНТ) В РЕЗУЛЬТАТЕ КОРРИГИРУЮЩЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Динамика степени сгибательных контрактур коленного и тазобедренных суставов	Число суставов, n=47		Средний угол контрактуры в градусах	
	abc	%	До лечения	После лечения
Полное устранение	17	36	27±3,1	3,6 ±0,8 *
Уменьшение	23	49		
Отсутствие эффекта	7	15		

* p<0,01

ДИНАМИКА ФН У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ И СУСТАВНОЙ ФОРМОЙ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

Степень ФН	Системная форма (n=90)				Суставная форма (n=112)			
	Исходно		В конце исследования		Исходно		В конце исследования	
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
1	14	16	32	36*	15	13	48	43*
2	32	36	39	43	62	56	44	39
3	31	34	18	20	24	21	18	16
4	13	14	1	1 *	11	10	2	2*

* p<0,05

ций суставов, при развитии которых функция конечности будет значительно нарушена. К таким деформациям, в частности, относятся сгибательные контрактуры коленных и тазобедренных суставов, пронаторные контрактуры в локтевых суставах, нарушения хвата, снижение силы сгибателей пальцев. На ранних стадиях заболевания, когда при наличии поражения сустава отмечается его полная функциональная сохранность, знание наиболее часто развивающихся деформаций при данной локализации поражения позволяет назначить методики профилактического ФЛ.

Врачи, занимающиеся ФЛ, должны знать принципы и методики ЛФК, массажа, консервативной ортопедии, гипсовой техники [5,9,10]. Для среднего звена реабилитационной группы необходимо медицинское образование. Идеальным является специализация по лечебной гимнастике, массажу и гипсовой технике лиц, получивших среднее медицинское образование. Проведение занятий по ЛФК, особенно групповых, требует, помимо физических, значительных эмоциональных сил, поэтому важен особый психологический настрой на данную работу. Занятия по ЛФК и трудотерапия должны быть не только полезны, но и интересны ребенку, поэтому в них включают элементы игры и импровизации. Этими способностями должны владеть лица, занимающиеся реабилитацией детей с ЮА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Критерии агрессивного течения ревматоидного артрита у детей. Тер. архив, 1998, 78, 5, 37-41.
2. Алякин Л.Н. Комплексное ортопедо-хирургическое лечение при различных вариантах ревматоидного артрита. Автореф. дисс. д.м.н. Киев, 1990, 38 с.
3. Бондарь В.И., Боровик Ю.Б. Объем реабилитационных мероприятий для детей и инвалидов в санаторно-курортных учреждениях для детей и родителей. Вopr. курорт. физиотер. и ЛФК, 1996, 1, 34-37.
4. Бондарь В.И. Реабилитация инвалидов - общегосударственная задача. Вopr. курорт., физиотер. и ЛФК, 1995, 3, 22-25.
5. Зацепин Т.С. Ортопедия детского и подросткового возраста, М., "Медицина", 1949.
6. Иванов Е.И., Эндакова Э.А. Принципы этапной медицинской реабилитации. Вopr. курорт., физиотер. и ЛФК, 1996, 2, 40-43.
7. Илич-Стоянович О., Насонов Е.Л. Некоторые подходы к реабилитации и ортезированию у больных РА в зависимости от стадии и активности заболевания. Клин. ревматол., 1996, 2, 17-23.
8. Павлов В.П. Комплексное хирургическое лечение инфекционного неспецифического полиартрита. М., 1977.
9. Складенко Е.Т., Мартыненко Г.Ф. Ортопедическое лечение инфекционного неспецифического полиартрита у детей. "Здоровья", Киев, 1975.
10. Руководство по травматологии и ортопедии, т. 2, М., 1968.
11. Шелепина Т.А., Бородачева О.В. Консервативная коррекция деформации коленного сустава у детей с хроническими воспалительными заболеваниями. Труды 3-ей научно-практич. конф "Актуальные вопросы медицинской реабилитации больных с патологией опорно-двигательной системы", М., 1997, 26-27.
12. Cassidy J.T., Petty R.T. Text book of pediatric rheumatology. New York -Edinburg-Melbourn-Tokyo, 2001, 196-205.
13. Goodwill C.J., Chamberlain F.J. Rehabilitation of the physically disabled adult. London-New York-Melbourne - Madras, 1990.
14. Oberg T., Kurzia A., Lagerstand A., Anderson B. Physical training of children with juvenile chronic arthritis. J. Scand. Rheum., 1994, 23, 2, 92-96.

Выводы

Для проведения ФЛ необходимы зал для лечебной гимнастики с кушетками, функциональные кровати, позволяющие выполнять лечение положением с наложением манжетного вытяжения, Желательны кушетки около телевизора для его просмотра детьми в положении лежа. Необходимы помещения для проведения занятий по трудотерапии, ортезирования, хранения используемых расходных материалов.

Поступила 15.01.04

Abstract

T.A. Shelepina, N.N. Kusmina

Complex functional treatment of juvenile arthritis in pediatric rheumatological department

Juvenile chronic arthritis is a severe disease leading in substantial percent of cases to disability more often caused by deformities of knee, hip or hand joints. Rehabilitation of such pts is usually performed in orthopedic departments after suppression of inflammation. Results of complex functional treatment application in pediatric rheumatological department are presented. Improvement of functional status in significant percent of cases is described.

Key words: *juvenile chronic arthritis, functional treatment, organizational questions.*

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ У ДЕТЕЙ

С.О.Салугина¹, Л.А.Катаргина², А.В.Старикова²

¹Институт ревматологии РАМН,

²НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва

Ревматические заболевания (РЗ) характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом. Проявления РЗ настолько разнообразны, что в последнее время о ревматологии говорят как о мультидисциплинарной проблеме, затрагивающей многие отрасли медицины. Наряду с развитием поражения суставов, являющегося основным признаком большинства РЗ, в патологический процесс нередко вовлекаются внутренние органы и системы, что требует от ревматолога широких знаний в области различных медицинских специальностей. Орган зрения не является исключением, так как структуры глаза участвуют в воспалении при РЗ, особенно у детей, что предполагает согласованные действия ревматологов и офтальмологов в определении тактики лечения и наблюдения пациентов.

Спектр глазных проявлений РЗ широко варьирует: от достаточно безобидных эписклеритов и конъюнктивитов до тяжелых увеитов, ведущих к резкому нарушению зрительных функций вплоть до слепоты. Наиболее частым и характерным офтальмологическим проявлением РЗ является поражение сосудистой оболочки глаза, обозначаемое термином "увеит". В зависимости от локализации и протяженности он может быть передним (ирит, иридоциклит), средним (задний циклит, периферический увеит), задним (хороидит, хориоретинит) или тотальным (панувеит). В ряде случаев РЗ преимущественным поражением глаз являются ретиноваскулит (поражение сосудов внутренней, сетчатой оболочки глаза) и ретинопалилит, при котором в процесс вовлекается зрительный нерв.

Частота увеитов и других поражений глаз при системных заболеваниях у детей варьирует от 2 до 27,4% [2,3]. Среди них "ревматическое" поражение составляет около 56%. Увеиты этой группы чаще, чем увеиты другого происхождения, приводят к осложнениям, в том числе к слепоте (9,2%) или инвалидности по состоянию органа зрения (27%). Среди пациентов с увеитами, нуждающихся в реабилитации по поводу осложненной катаракты, преобладают больные ревматоидным увеитом (60,8%). Более трети из них имеют показания к оперативному вмешательству.

Частота развития поражения глаз при РЗ различна. Наиболее известными для ревматологов являются поражения глаз при ювенильных артритах (ЮА). До настоящего времени сочетание увеита с артритом обычно трактуется офтальмологом, педиатром, а иногда и ревматологом, как проявление ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), хотя спектр РЗ, сопровождающихся увеитом, весьма широк. Кроме того, термин "ревматоидный" увеит в практике окулиста нередко является обобщенным понятием и применим не только к ЮРА, но и к другим РЗ, поскольку офтальмологическая картина практически не различается, и порою лишь опытный специалист по отдельным нюансам может определить ее нозологическую принадлежность.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - этот термин с 1997 г. пришел на смену диагнозам ЮРА и ЮХА (ювенильный хронический артрит) в странах Европы и США - хроническое воспалительное заболевание суставов у детей, которое нередко сопровождается поражением глаз. По мнению многих авторов, увеит при ЮИА является осложнением основного ревматологического процесса. Однако, учитывая возможность его развития раньше артрита, нередкую независимость характера его течения от активно-

сти других проявлений болезни, мы, как и ряд других авторов, полагаем, что увеит - не осложнение, а проявление заболевания. Частота увеита при ЮИА, по данным различных авторов, колеблется от 2,5 до 16% [7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 23, 27, 29] и значительно варьирует в зависимости от варианта дебюта и течения болезни. В соответствии с последней международной классификацией 1997г [22] ЮИА разделяются по типу дебюта на олигоартикулярный, полиартикулярный и системный. При каждой из этих форм существует вероятность поражения глаз, однако она различается по частоте развития. Так, при полиартикулярной - увеит выявляется у 5% детей, крайне редко встречается при системной форме (не более 1%) и достигает 15-20% при олигоартикулярном ЮИА. Педиатры-ревматологи называли эту форму болезни "ЮРА с поражением глаз" или "болезнь маленьких девочек". Характерными признаками заболевания считаются ранний возраст дебюта, женский пол, олигоартрит, положительный АНФ и отрицательный РФ, а также, по данным разных исследователей, обнаружение в крови генов гистосовместимости HLA DR 5(11),6 (13), 8, причем, согласно нашим наблюдениям, DR 8 выявляется значительно чаще, чем DR 5, который до настоящего времени считается генетическим маркером этой формы заболевания [6,17]. Максимальный риск развития увеита относится к первым 5 годам после возникновения артрита [1,6]. Пациенты с подобным вариантом болезни составляют около 73% от всех больных, имеющих артрит и увеит. Иногда данное заболевание называют болезнью Стилла, хотя это не совсем корректно, поскольку в 1897г G.Still описал симптомокомплекс системной формы ЮА (лихорадка, артрит, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, серозиты) [8], не упомянув при этом о поражении глаз. Впервые на сочетанное поражение суставов и глаз обратил внимание офтальмолог J.Ohm в 1910 г [6,8].

Увеит при ЮИА обычно бывает передним, характеризуется симметричностью у 70-80% детей, асимптомным течением у 51-97%, может предшествовать артрит (8,6%), выявляется нередко лишь при осмотре на щелевой лампе. Именно при этой форме увеита развиваются серьезные осложнения, такие как катаракта-6-75%, глаукома- 2,5-18%, лентовидная кератопатия-11-56%, что связано с поздним выявлением и неадекватным лечением. Осложнения приводят к значительным нарушениям зрения, вплоть до развития слепоты у 15-30% детей.

Вопрос о взаимоотношениях артрита и увеита интересовал многих исследователей. Было показано, что изменения в суставах и глазах не всегда протекают синхронно в дебюте и при обострениях заболевания. Отмечена также диссоциация между тяжестью глазного и суставного процессов. Кроме того, течение ЮИА варибельно: от благоприятного без формирования каких-либо осложнений до тяжелого с серьезным прогнозом как по увеиту, так и по артриту. Все это создает определенные терапевтические трудности и делает неоднозначным выбор лечебной тактики.

Поражение глаз при полиартикулярной форме ЮИА встречается реже, протекает более благоприятно, не вызывая серьезных осложнений. Как правило, это пациенты женского пола, тяжесть состояния у которых обусловлена суставным синдромом с тотальным инвалидизирующим поражением опорно-двигательного аппарата. В крови этих больных может выявляться АНФ.

Интересным оказывается сочетанное поражение суставов и глаз у мальчиков с олигоартикулярным дебютом

ЮИА, которые составляют 13,6% среди детей с увеитом и артритом [6]. Таких пациентов обычно относят к ЮРА. Увеит у них характеризуется односторонним воспалением, чаще, чем у девочек, предшествует артриту, протекает остро, симптомно, но более доброкачественно, хотя может рецидивировать и приводить к глазным осложнениям. Клиническая симптоматика этого варианта ЮИА включает в себя довольно благоприятное течение артрита, иногда энтезопатии, раннее вовлечение височнонижнечелюстных суставов и шейного отдела позвоночника, наличие HLA-B27 антигена. В совокупности перечисленные признаки предполагают родство данного варианта с группой серонегативных спондилоартритов, включающих такие нозологические формы, как ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Рейтера, ювенильный псориатический артрит, болезни, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, и др. Все эти заболевания могут сопровождаться поражением глаз.

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) – хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста преимущественно у лиц мужского пола, имеющее тенденцию к семейной агрегации и ассоциированное с HLA-B27. Поражение глаз – хорошо известный экстраартикулярный признак анкилозирующего спондилоартрита (АС) и ЮАС, который наблюдается у 4 – 50% пациентов и возникает, согласно литературным данным, в сроки от 3 мес до 36 лет от начала заболевания [1,3,4,8]. Обычно отмечаются признаки ирита или иридоциклита (острого переднего увеита), характеризующиеся покраснением глаз, светобоязнью, болью. Увеит, как правило, односторонний, но может рецидивировать, иногда с вовлечением второго глаза. Увеит чаще сочетается с периферическим артритом, а не с осевой симптоматикой ЮАС. У взрослых и подростков увеит развивается на фоне артрита. Однако у некоторых пациентов он предшествует артриту, особенно если заболевание дебютирует в возрасте до 7-9 лет. При этом признаки вовлечения осевого скелета длительно отсутствуют, и таким пациентам ставится диагноз ЮРА или ЮХА с поражением глаз. Верификация диагноза у этих детей затруднена до тех пор, пока не сформировались сакроилеит и характерное поражение позвоночника. Окулист может быть первым врачом, к которому обратился пациент, и ему принадлежит важная роль в активном целенаправленном обследовании и выявлении общего заболевания у пациента с увеитом. Отмечена ассоциация этих увеитов с HLA-B27 антигеном и геном DR8 [1,3,4,8,19]. Увеит при ЮАС редко хронизируется и даже при рецидивирующем течении обычно имеет благоприятный прогноз в отличие от поражения глаз при ЮИА. Тем не менее наши наблюдения свидетельствуют о частом несоответствии глазной симптоматики при ЮАС той, что встречается у подростков и взрослых с АС. Увеит у детей может протекать как тяжелый пластический процесс, сходный с увеитом при ЮИА, что при малой выраженности суставного процесса затрудняет этиологическую диагностику. Нами отмечено также развитие тяжелых форм увеитов при ЮАС с картиной панuveита, серьезного по течению и прогнозу, что раньше считалось совершенно нехарактерным для этого заболевания.

Синдром Рейтера (СР) включает триаду или тетраду симптомов и содержит, помимо неспецифического уретрита и артрита, поражение глаз, которые, как правило, хронологически связаны друг с другом и могут следовать за кишечными либо урологическими проявлениями. Глазная симптоматика отмечается у 30-60% пациентов, главным образом в виде конъюнктивита и кератита [3]. Пациенты жалуются на покраснение, боль и выделения из глаз, светобоязнь. Примерно у 20% детей с СР передний увеит встречается при первой атаке или при рецидивах. Воспалительный процесс обычно острый в дебюте, односторонний, однако может хронизироваться и представлять в лечебном плане такую же проблему, как и у больных с ЮИА. Встречаются тяжелые увеиты с развитием катаракты, макулярным оте-

ком, хориоретинальными очагами, а также протекающие по типу панuveита с отслойкой сетчатки [2,3,11]. СР более типичен для юношей; считается, что у маленьких детей, особенно у девочек, он встречается редко, тем не менее, отмечаются случаи развития СР у маленьких детей (ранний и дошкольный период) с формированием рецидивирующего увеита и артрита, диагноз у которых трактуется как ЮХА с поражением глаз. РФ и АНФ обычно отрицательные, HLA-B27 присутствует у 90% пациентов [3,8]. Многие дети имеют родственников с заболеваниями из группы серонегативных спондилоартритов, такими как псориаз, АС, реактивный артрит или СР.

Ювенильный псориатический артрит (ЮПсА) – диагноз устанавливается при наличии у ребенка до 16 летнего возраста артрита в сочетании с кожным псориазом или по следующим признакам: артрит и как минимум 2 из нижеперечисленных критериев: дактилит, изменения ногтей пластин (симптом «симптом наперстка») или онихолизис, псориаз у родственников первой степени родства [8]. У 8-20% детей с ЮПсА встречается хронический передний увеит [3,8], что по частоте примерно соответствует олигоартикулярному варианту ЮИА и может ассоциироваться с АНФ. Увеит бывает двусторонним, обычно протекает асимптомно. Редко более взрослые пациенты предъявляют жалобы на снижение остроты зрения, светобоязнь. Острый увеит чаще встречается у взрослых пациентов (5-10%). Увеит при ЮПсА протекает благоприятно, хорошо поддается стандартному лечению. Выявляемые офтальмологом изменения аналогичны тем, которые обнаруживаются при олигоартикулярном ЮИА: взвесь в передней камере глаза, задние синехии, приводящие к изменению формы зрачка, лентовидная кератопатия, формирование катаракты. В некоторых тяжелых случаях осложнения ведут к слепоте. Следует отметить, что увеит, как правило, развивается у пациентов с сочетанным поражением кожи и суставов и практически не встречается у больных с изолированным кожным псориазом [3].

Артрит, связанный с воспалительными заболеваниями кишечника – артрит неинфекционной природы, развивающийся в дебюте или на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (региональный энтерит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), считается наиболее частым экстраинтестинальным проявлением данной патологии. Другими симптомами заболевания могут быть узловатая эритема и различные изменения кожи и слизистых, а также глазные проявления [8,13]. Увеит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, как и само заболевание, встречается у детей реже, чем у взрослых. Протекая, как правило, асимптомно, увеит у этой категории больных детей обнаруживается с запозданием, порою случайно при осмотре окулистом. В случае выявления поражения глаз на фоне уже имеющегося характерного кишечного симптомокомплекса, диагностика не представляет значительных сложностей. Однако мы наблюдали детей, у которых заболевание длительное время проявлялось артритом и увеитом и трактовалось как ЮРА с поражением глаз, а истинный диагноз устанавливался лишь много лет спустя, после манифестации кишечных симптомов [6]. Работы, посвященные этой проблеме, у детей единичны. При болезни Крона асимптомный увеит диагностируется в 6,2 – 18,2% случаев [13]. Течение увеита довольно благоприятное, не требующее специального лечения. Однако, кроме признаков переднего увеита, описаны случаи развития эписклерита, склеромалии, заднего увеита (хориоретинопатии) с формированием осложнений, влекущих за собой потерю зрения. В настоящее время судить о прогнозе у этих больных сложно, поскольку нет длительных катамнестических наблюдений, позволяющих оценить исходы увеита и прогноз по зрению при воспалительных заболеваниях кишечника у детей.

Системная красная волчанка – мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, ведущими из которых являются разнообразные кожные изменения, в том числе спе-

цифичные высыпания на лице в форме "бабочки", фотосенсибилизация, неэрозивный артрит, нефрит, поражение ЦНС, вовлечение серозных оболочек, сердца и легких, а также гематологические и иммунологические сдвиги (выявление АНФ и антител к нативной ДНК и др.) [1,5]. В основе глазных изменений при СКВ лежит васкулит сосудов сетчатки или ретиноваскулит, который обычно носит диффузный характер. Процесс сопровождается окклюзией ретинальных сосудов, субретинальным и ретинальным отеком, геморрагиями, развитием пролиферативной ретинопатии и нарушением зрения. Данные изменения связывают с СКВ, если исключены другие причины васкулопатии: гипертонзия, диабет, тяжелая анемия, инфекционные заболевания, а также дерматомиозит, полиартериит или склеродермия. Другим глазным проявлением СКВ может быть эписклерит.

В группу системных васкулитов (СВ) входят различные патологические состояния, характеризующиеся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящие к ишемическим изменениям органов и тканей, кровоснабжающихся соответствующими сосудами. Поражения глаз встречаются при некоторых формах СВ.

Наиболее ярким представителем СВ в этом аспекте является **болезнь Бехчета** - хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии с мультисистемным поражением. Классическими проявлениями являются изъязвления в ротовой полости и гениталиях, увеит, изменения на коже [5,8,14]. Частота поражения глаз при данном заболевании варьирует в зависимости от возраста больных от 10% до 75-80% [3]. В 1/3 случаев увеит является первым симптомом заболевания. Глазные изменения чаще встречаются у мальчиков. Воспалительный процесс почти всегда двухсторонний с вовлечением как переднего, так и заднего отделов глаза. Течение увеита обычно рецидивирующее, а не хроническое. Характерно формирование гипопиона (наличие уровня жидкости гнойного характера в передней камере глаза), который встречается у 1/3 пациентов. Нередко развиваются тяжелые задние или панувеиты, протекающие с внутриглазными геморрагиями, отеком сетчатки, тяжелым ретиноваскулитом. Развитие таких осложнений, как катаракта, глаукома, кистозная макулопатия и тракционная отслойка сетчатки, ведет к значительному снижению зрения. По некоторым данным частота слепоты у нелеченных пациентов с болезнью Бехчета достигает 90% [8].

Диагностическими критериями **болезни Кавасаки** являются лихорадка, увеличение шейных лимфоузлов, полиморфная сыпь, иногда напоминающая скарлатинозную, шелушение кожи кистей и стоп, "малиновый язык", а также конъюнктивит, выявляемый у 85% детей [8], с которого нередко манифестирует заболевание. Конъюнктивит, как правило, двухсторонний, острый, но не бывает гнойным, вовлекается только бульбарная конъюнктива. Клинически такой конъюнктивит трудно отличить от аденовирусного. Субконъюнктивальные геморрагии встречаются редко. Конъюнктивит обычно держится в течение первых нескольких дней болезни, но может персистировать и более длительное время. Несмотря на то, что конъюнктивит является одним из диагностических критериев, у 3/4 детей с болезнью Кавасаки, чаще старше 2х лет, может встречаться также асимптомный передний увеит. Увеит двухсторонний, развивается позже конъюнктивита, достигая пика между 5 и 8 днем болезни, обычно протекает благоприятно и не требует специального лечения. Изменения в сетчатке и стекловидном теле описаны в единичных случаях.

Синдром Когана, встречающийся у молодых людей, в ряде случаев - у детей, относится к числу редко встречающихся СВ, затрагивающих сосуды разного калибра с развитием аортита, недостаточности клапанов аорты, васкулита артерий малого и среднего калибра [8,20]. Проявлениями заболевания могут быть снижение слуха, головокружение, звон и боль в ушах, а также такие неспецифические симптомы, как лихорадка, потеря веса, артрит, абдоминальные боли, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. Признаками глазного поражения являются фотофобия, конъюнктивит,

склерит, эписклерит, интерстициальный кератит, взвесь в стекловидном теле, увеит, ретинит, хориоидит, халазиион.

Саркоидоз - заболевание, редко встречающееся в детском возрасте. В литературе имеются отдельные сообщения о саркоидозе у детей (около ста случаев). Мультисистемные проявления болезни привлекают внимание специалистов различного профиля: при наличии артрита - ревматолога, изменений в легких - фтизиатра, кожных проявлений, например, узловатой эритемы - дерматолога, увеита-офтальмолога. Для саркоидоза характерно одновременное поражение легких, кожи и глаз. Однако это свойственно более старшим детям (от 8 до 15 лет) и взрослым. У детей раннего возраста чаще встречается другая триада симптомов: увеит, артропатия или артрит и кожные проявления; поражение глаз выявляется у 77% пациентов [3,8] уже на ранних стадиях заболевания и нередко предшествует появлению другой симптоматики. В процесс может вовлекаться орбитальная клетчатка, конъюнктивы и слезные железы, а также развивается увеит [3]. В США при наличии увеита неясной этиологии в стандарт обследования входит рентгенограмма легких для исключения саркоидоза [26]. Типичный саркоидный увеит в 53-60% случаев протекает как гранулематозный (в отличие от негранулематозного воспаления при других ревматических заболеваниях) хронический передний увеит, малосимптомный ("ревматоидоподобный"). Следует отметить, что у маленьких детей воспаление бывает асимптомным и обнаруживается лишь тогда, когда у ребенка уже развилась слепота. В большинстве случаев процесс билатеральный. Увеит имеет характерные признаки: узелки в радужке, крупные, "сальные" кератопресипитаты. На периферии роговицы, а также в стекловидном теле образуются "комочки снега". Нередко выявляются множественные мелкие очаги на глазном дне (10-33%). Задний увеит или панувеит ассоциируется с поражением зрительного нерва и ЦНС. Для диагностики используется биопсия узелков конъюнктивы, слезных желез.

Болезнь (синдром) Шегрена, впервые описанная шведским офтальмологом Н.С. Sjogren, характеризуется лимфоплазматической инфильтрацией секретирующих эпителиальных желез, прежде всего - слюнных и слезных [5]. Встречается изолированный первичный синдром (болезнь), но он может быть вторичным, сопутствующим РА (ЮРА), СКВ и другим РЗ. Поражение слюнных желез приводит к ксеростомии, а слезных - к сухому кератоконъюнктивиту. Поражение глаз при этом синдроме у детей развивается реже, чем стоматологические признаки. Заболевание связано со снижением секреции слезной жидкости и проявляется светобоязнью, раздражением глаз, ощущением "песка" в глазах. Диагностике ксерофтальмии помогает выполнение теста Ширмера, позволяющего оценить как базовую, так и рефлекторную секрецию слезы, индуцированную различными стимулирующими агентами (например, парами нашатырного спирта). В норме за 5 минут должно увлажниться 15мм специальной бумажной тест-полоски, заложенной за нижнее веко. Тест считается положительным, если длина увлажненной полоски оказывается менее 5мм. Офтальмолог оценивает состояние роговицы с помощью специальной окраски (бенгальской розовой или флюоресцеином), при которой выявляются поверхностные эрозии, очаги дистрофии эпителия конъюнктивы и роговицы. Кроме того, с помощью названных красителей производят расчет времени разрыва слезной пленки. У больных с синдромом Шегрена время разрыва слезной пленки уменьшено.

Синдром CINCA - редко встречающееся заболевание детского возраста. Характеризуется персистирующей с ранних лет жизни мигрирующей уртикарной сыпью различной интенсивности в сочетании с симметричной артропатией, неврологическими нарушениями и глазными изменениями. Поражение глаз при данном синдроме встречается у 90% пациентов и является патогномоничным признаком заболевания [8,24]. У половины детей увеит бывает передним, однако значительные изменения в виде отека диска и последующей атрофии зрительного нерва встречаются у 80% паци-

ентов с задним увеитом и могут привести к полной слепоте. У более старших пациентов также развивается глухота.

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, можно заключить, что существует большой спектр РЗ, сопровождающихся поражением органов зрения. Они довольно разнообразны по своим клиническим проявлениям, однако в ряде случаев имеют сходные симптомы. Особенности офтальмологических изменений при РЗ таковы, что будучи похожими при разных нозологических формах, вызывают определенные трудности при постановке диагноза, особенно если идет период становления болезни или поражение глаз предшествует другим клиническим симптомам. С другой стороны, отмечается полиморфизм глазных изменений при одном и том же заболевании и частое их несоответствие "типичным" признакам, ранее описанным в литературе. Все это приводит к трудностям в трактовке диагноза и выборе последующей тактики ведения больного. В ряде случаев имеется диссоциация между суставными, другими "ревматическими" симптомами и глазными проявлениями по времени возникновения и степени их выраженности. Нередко тяжесть увеита настолько высока, что обуславливает крайне плохой прогноз заболевания именно по состоянию органа зрения, в то время как артрит может не рецидивировать и не прогрессировать в течение многих лет жизни. Только тесное взаимодействие ревматолога и офтальмолога с учетом тщательно собранных анамнестических сведений, особенностей клинической картины заболевания и данных дополнительного обследования способст-

вуют ранней диагностике и подбору адекватного лечения.

Несмотря на определенные успехи в лечении как самого РЗ, так и глазной патологии, остается много терапевтических проблем у таких пациентов. Наряду с общепринятыми традиционными схемами противовоспалительного лечения при РЗ и поражении глаз (НПВП, ГК терапии и др.) все шире используются болезнь-модифицирующие препараты, круг которых при РЗ значительно расширился. По-прежнему широко применяется метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А, в последнее время для купирования заболевания используются новые препараты, действие которых направлено на подавление активности провоспалительных цитокинов [10,25,28,30]. К их числу относятся ремикейд, этанерцепт. Получены первые обнадеживающие результаты. Однако если ревматологи с готовностью идут на применение таких серьезных препаратов, то офтальмологи не всегда решаются на "агрессивные" методы лечения, особенно когда ревматологические признаки заболевания выражены незначительно или отсутствуют. Поэтому назначение адекватного активного лечения оказывается не всегда своевременным, что, несомненно, отражается на течении заболевания и его прогнозе.

Таким образом, больные с РЗ, сопровождающимися поражением глаз, требуют пристального внимания как ревматологов, так и окулистов, коллегиального ведения больного с целью определения правильной тактики ранней терапии и профилактики серьезных офтальмологических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская ревматология. Под ред. Баранова А.А., Баженовой Л.К. Рук. для врачей. М., "Медицина", 2002.
2. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. М., "Медицина", 1984.
3. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М., "Медицина", 2000.
4. Никишина И.П. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит: клиника и особенности течения. Диссертация...к.м.н., М., 1995.
5. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням. М., "Медицина", 1997.
6. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Сперанский А.И. с соавт. Ювенильный хронический артрит с поражением глаз. Научно-практич. ревматол., 2002, 1, 35-40.
7. Хватова А.В., Исаева Л.А., Катаргина Л.А. с соавт. Клинические особенности ревматоидных увеитов у детей. Педиатрия, 1981, 12, 33-36.
8. Cassidy J.T., Petty R. E. Textbook of pediatric rheumatology -4 ed. 2001.
9. Chalom E.C., Goldsmith D.P., Koehler M.A. et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. J.Rheumatol., 1997, 24(10), 2031-2034.
10. BenEzra D., Nussenblatt R.B., Timonen P. Optimal use of Sandimmun in endogenous uveitis. Springer-Verlag, 1988.
11. Fischel J.D., Lipton J. Acute anterior uveitis in juvenile Reiter's Syndrome. Clinical rheumatol., 1996, 15, 1, 83-85.
12. Garcia-Consuegra M. J., Tapia Moreno R., Abelairas Gomez J. et al. Uveitis and juvenile idiopathic arthritis. An. Esp. Pediatr., 2001, 54(3),255-259.
13. Hofley P.,Roarty J., McGinnity G. et al. Asymptomatic uveitis in children with chronic inflammatory bowel diseases. J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.,1993, 17,397-400.
14. Kazuhiko A., Yujiro, Kiyono H. et al. Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease. Jpn. J. Ophthalmol., 1999,43, 312-317.
15. Kotaniemi K., Kotaniemi A., Savolainen A. Uveitis as a marker of active arthritis in 372 patients with juvenile idiopathic seronegative oligoarthritis or polyarthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 2002, 20(1),109-112.
16. Kotaniemi K., Aho K., Kotaniemi A. Uveitis as a cause of visual loss in arthritides and comparable conditions. J. Rheumatol., 2001, 28(2), 309-312.
17. Manzotti F., Orsoni J.G., Zavota L. et al. Autoimmune uveitis in children: clinical correlation between antinuclear antibody positivity and ocular recurrences. Rheumatol. Int., 2002, 21(4),127-132.
18. Moller D.E., Urban A., Kraft H.E. et al. Eye complications in 458 children with rheumatoid arthritis. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 2000, 217 (1),15-22.
19. Monowarul I., Jiro Numaga, Yujiro Fujino et al. HLA-DR8 and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. Arthr. Rheumat.,1995, 38, 4, 547-550.
20. Olfat M.S.M., Al-Mayouf. Cogan's syndrome in childhood. Rheumatol. Int., 2001, 20,246-249.
21. Oren B., Sehgal A., Simon J.W. et al. The prevalence of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. J AAPOS., 2001, 5(1),2-4.
22. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J. Rheumatol., 1998, 25,1991-1994.
23. Pivetti-Pezzi P. Uveitis in children. Eur. J. Ophthalmol., 1996, 6(3), 293-298.
24. Prieur A.M., Griscelli C., Lampert F. et al. A Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular (CINCA) Syndrome. A specific entity analysed in 30 Patients. Scand. J. Rheumatology., 1987, suppl.66, 57-68.
25. Quan Dong Nguyen, C. Stephen Foster. Saving the vision of children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. JAMA, 1998, 7, 280, 13, 1133-1134.
26. Rosenbaum J.T. Uveitis. An internist's view. Arch. Intern. Med., 1989,149,1173-1176.
27. Rosenberg A.M. Uveitis associated with childhood rheumatic diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 2002, 14(5),542-547.
28. Smith J.R., Rosenbaum J.T. Management of uveitis. Arthr.Rheumat., 2002, 46, 2, 309-318.
29. Stoffel P.B., Sauvain M.J., von Vigier R.O. et al. Non-infectious causes of uveitis in 70 Swiss children. Acta Paediatr., 2000, 89, 955-958.
30. Weiss A.H., Wallace C.A., Sherry D.D. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. J.Pediatr., 1998, 133 (2), 266-268.

Поступила 26.12.03

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

МЕТОТРЕКСАТНАЯ ЯЗВА СЛИЗИСТОЙ ЯЗЫКА, ДЛИТЕЛЬНО ИМИТИРОВАВШАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННУЮ **

М.Д.Евсикова, Ю.В.Муравьев
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Стоматит является одной из проблем, причиняющих беспокойство в период лечения метотрексатом больных ревматоидным артритом (РА). Так, по данным одних исследователей, язвы слизистой ротовой полости отмечаются у трети больных РА, получающих метотрексат, а 13% вынуждены из-за них прекращать прием препарата [5]. По данным других авторов стоматит, как язвенный, так и не язвенный, наблюдается у 6-55% леченых метотрексатом больных РА [2,6]. У некоторых пациентов боли во рту становятся очень выраженными, хотя обычно не являются основной причиной отмены препарата [3]. Выраженность стоматита оценивают по степеням: 0 - нет стоматита; 1 - болезненность слизистой ротовой полости; 2 - имеются язвы, но больной может пережевывать пищу; 3 - имеющиеся язвы делают невозможным прием пищи [4].

В листке с информацией о препарате (вкладываемом в каждую упаковку метотрексата), в разделе "побочные действия" перечислен стоматит, однако не указано, что он может быть язвенным (Производитель "ЭБЕВЕ" Арцнай-mittel Гес.м.б. Х., А-4866 Унтеррах, Австрия). О том, что язвенный стоматит относится к побочным действиям метотрексата, можно прочесть в Регистре лекарственных средств России [1]. Однако появление язв слизистой ротовой полости не всегда связывают с лечением метотрексатом. Приводим собственное наблюдение.

Больная Н. 54 лет, в 1977 г у нее диагностирован РА и рекомендованы НПВП (диклофенак или индометацин 100-150 мг/сут). В 1987 г ей впервые был назначен медленно-действующий препарат - кризанол (по общепринятой схеме). В декабре 1991 г, в связи с обострением артрита, была госпитализирована в клинику Института ревматологии, где подтвержден РА серопозитивный с внесуставными проявлениями (лимфаденопатия, ревматоидные узлы), активность 2 степени, рентгенологическая стадия III, функциональная способность 2 степени. Из-за недостаточной эффективности кризанол был заменен на метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. Через 2 года лечения метотрексатом, который оказывал положительное лечебное действие на суставной синдром, в ноябре 1993 г. у нее появилась болезненная язва на правой боковой поверхности языка размером около 1 см в диаметре. Больная обратилась за медицинской

помощью к стоматологу по месту жительства. Местное лечение антибиотиками в течение 4-х мес было безрезультатным. Трижды в течение этого периода времени проводилась биопсия язвы языка (подозревался рак), однако морфологической верификации последнего не получено. Для уточнения диагноза больную направили в городской онкологический диспансер. Все это время, вплоть до момента госпитализации (23.02.94г.), она аккуратно продолжала принимать метотрексат в прежней дозе. Диагноз при поступлении: Рак правой боковой поверхности языка. При осмотре: на правой боковой поверхности языка имеется смешанная болезненная кратерообразная язва с плотными краями, диаметром 1 см. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

После обследования была рекомендована гемиглоссэктомия. 3.03.1994 г под эндотрахеальным наркозом, отступив на 1 см от края язвы, проведены разрезы слизистой языка электроножом. Иссечен участок тканей языка с язвой. При гистологическом исследовании, проведенном во время операции, выявлены изменения, характерные для банальной язвы с выраженным воспалением и грануляцией, признаков злокачественного роста не обнаружено.

Ранний послеоперационный период осложнился остановкой дыхания и сердечной деятельности, потребовавших проведения реанимационных мероприятий (в т.ч. наложения трахеостомы). В дальнейшем послеоперационный период протекал гладко. Заживление первичное.

Гистологическое исследование № 677-84 от 11.03.94г. - хроническая язва с грануляциями, фиброзом и выраженным воспалением, на поверхности большое количество микроклубочных скоплений.

Выписана 17.03.94г. под наблюдение стоматолога по месту жительства с диагнозом: Хроническая язва боковой поверхности языка. Состояние после хирургического лечения.

Эта грустная история случилась с больной, которая в настоящее время наблюдается в Институте ревматологии по поводу РА, продолжает лечение НПВП, а в качестве медленно-действующего препарата получает сульфасалазин.

Вышеописанный случай следует отнести к категории медикаментозных ошибок*, поскольку прекращение приема метотрексата на ранних этапах возникновения стоматита извело бы больную от серьезной (потребовавшей госпитализации) неблагоприятной лекарственной реакции и необходимости подвергать свою жизнь опасности, а также позволило бы не осуществлять совершенно ненужное, но дорогостоящее хирургическое вмешательство. Очевидно, что не только ревматологу, которого в поликлинике по месту жительства просто не было, но и врачу другой специальности, в частности стоматологу, следует помнить, что язвенные стоматиты нередко бывают лекарственными. К сожалению, листок-вкладыш не всегда содержит достаточную информацию о неблагоприятных реакциях лекарств, поэтому не нужно забывать о Регистре лекарственных средств России, дающих более полную информацию о препаратах.

Примечания

* Медикаментозная ошибка - любое предупреждаемое событие, которое может стать причиной или привести к неправильному, наносящему вред больному, применению лекарственного препарата в условиях, когда и врач, и пациент знают о его назначении.

**Выражаем благодарность заместителю главного врача по лечебной работе онкологического диспансера №1 Кожанову Л.Г. за предоставленную возможность пользоваться архивом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2003, выпуск 10, 1438 с.
2. Kremer J.M., Phelps C.T. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: update after a mean of 90 months. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 138-145
3. McKendry R.J.R., Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149, 685-689
4. Skeel R.T. Systemic assessment of the patients with cancer, *Handbook of Cancer Chemotherapy*. Edited by RT Skeel. Boston, Little Brown, 1987.
5. Tate T.J., Le Gallez P., Astbury C., Bird H.A. A clinical and biochemical assessment of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1994, 13, 75-79
6. Tugwell P., Bennet K., Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 358-366

Поступила 27.06.03.

НЕОБЫЧНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ НИМЕСУЛИДОМ

Б.П. Шох, Н.В. Муравьева, Ю.В. Муравьев
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Эффективность/безопасность - это две стороны медали, определяющие достоинство и недостатки того или иного лекарственного препарата [1]. К началу XXI века накопились данные о необходимости самого серьезного внимания ко второй стороне лечения - безопасности. Причем, согласно статье № 41 Федерального закона Российской Федерации от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ "О лекарственных средствах", "субъекты обращения этих средств обязаны сообщать обо всех случаях побочного действия лекарственных средств, которые не соответствуют сведениям, содержащимся в инструкциях по их применению".

Мы наблюдали возникновение необычных неблагоприятных реакций в период лечения препаратом найз ("Д-р Редди's Лабораторис Лтд"). В инструкции по его применению (вкладываемой в каждую упаковку), одобренной Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России от 24.09.1998 г. (регистрационный номер: П-8-242-№ 010513), указано, что препарат найз (международное непатентованное название: нимесулид) не вызывает побочных эффектов; в редких случаях может наблюдаться тошнота, боль в желудке, диарея, зуд, крапивница, бронхоспазм.

Приводим собственное наблюдение.

Больной Г., 13 лет, госпитализирован в клинику Института ревматологии РАМН 8 января 2003 г., где установлен диагноз: Ювенильный хронический артрит, серонегатив-

Г пальца правой стопы, болезненность при пальпации левого голеностопного сустава и остистых отростков нижнегрудных позвонков, боль при сгибании левого коленного сустава с ограничением функции.

Общий анализ крови от 09.01. (табл. 1) - гемоглобин 130 г/л, эритроциты $5,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,3 \times 10^9/л$, п/я 4%, с/я 39%, эозинофилы 1%, лимфоциты 52%, моноциты 4%, тромбоциты $246 \times 10^9/л$, СОЭ 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 09.01. - серомукоид 0,27 ед., общий билирубин 16 мкмоль/л, прямой билирубин 2,5 мкмоль/л, АсАТ 16 ед/л, АлАТ 9 ед/л, креатинин 71 мкмоль/л.

Иммунологический анализ крови от 09.01. - СРБ 0,1 мг%, РФ отр., АНФ 1/10 Sp, ЦИК 120 ед ОП, IgG 17,8 мг/мл, IgA 1,2 мг/мл, IgM 0,76 мг/мл.

Таким образом, результаты обследования пациента свидетельствовали об относительно низкой активности воспалительного процесса.

В клинике продолжено лечение диклофенаком per os 50 мг 2 раза в сут, который отменен 10.01. в связи с протеинурией, обнаруженной в анализе мочи от 09.01. С 10.01. по 13.01. лекарственная терапия не проводилась. 14.01. ребенку был назначен найз (суспензия) 100 мг 2 раза в сутки.

На фоне монотерапии найзом отмечалась нарастающая лейкопения - $3,7 \times 10^9/л$ (22.01.), затем - $2,9 \times 10^9/л$ (27.01.), гранулоцитопения (27.01.) и анемия - 114 г/л (27.01.), мик-

Таблица 1

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ БОЛЬНОГО Г.

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	П/я, %	С/я, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	СОЭ, мм/ч
09.01.	130	5,3	4,3	4	39	1	52	4	246	20
22.01.	139	-	3,7	-	-	-	-	-	-	22
27.01.	114	4,6	2,9*	14	13	4	51	18	228	27
31.01.	134	5,2	3,5	2	51	1	40	5	257	16
04.02.	139	5,57	3,4	3	47	2	43	5	234	15

* - метамиелоциты - 1%

ный олигоартрит, активность 2 степени, рентгенологическая стадия I, функциональный класс 2.

Из анамнеза: в октябре 2002 г. диагностирован ювенильный ревматоидный артрит, по поводу которого начата терапия ортофеном/диклофенаком 50 мг в сутки, далагиллом 250 мг в сутки. Внутрисуставно в левый коленный сустав однократно вводился гидрокортизон.

При последнем поступлении в клинику предъявлял жалобы на боли при ходьбе в левом коленном и левом голеностопном суставах. Состояние относительно удовлетворительное. Телосложение нормостеническое (рост 157 см, масса тела 43,8 кг). Кожа чистая. По внутренним органам без патологии. Суставной статус: деформация левого коленного, левого голеностопного и межфалангового сустава

рогематурия (24.01.) 29.01. препарат был отменен. Через двое суток после отмены найза нормализовался уровень гемоглобина - 134 г/л, уменьшилась лейкопения - $3,5 \times 10^9/л$, купирована микрогематурия (табл. 2).

Обнаруженные нами неблагоприятные реакции на прием найза не указаны в регистре лекарственных средств России, хотя есть данные о том, что нимесулид (синонимы - найз, нимесил, нимфаст, новолит, флюлит) может иметь следующие побочные действия: со стороны нервной системы и органов чувств: редко - головная боль, головокружение, сонливость; со стороны крови (кровотворение, гемостаз): очень редко - тромбоцитопения; со стороны органов ЖКТ: редко - тошнота, изжога, боль в желудке, диспепсический стул, мелена; со стороны кожных покровов: редко - петехии, пурпура; со стороны мочеполовой системы: редко - олигурия; аллергические реакции: экзантема, эритема, крапивница [2].

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34-А
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел.: (095) 114-42-82 Муравьев Юрий Владимирович

Таблица № 2

ОБЩИЙ АНАЛИЗ МОЧИ БОЛЬНОГО Г.

Дата	Реакция	Плотность	Белок	Эритроциты	Лейкоциты	Цилиндры
09.01.	Кислая	1010	0,16	0-0-1 измененные	0-1-3	Отр.
13.01.	Кислая	1016	Следы	0-0-1-2 измененные	0-1	Отр.
24.01	Кислая	1016	0,09	Единичные, неизмененные	1-3	Отр.
04.02.	Кислая	1022	0,03	0-1 измененные	0-1-3	Отр.

Таким образом, неблагоприятные реакции со стороны кроветворения и мочевыделительной системы, выявленные нами при монотерапии ребенка найзом в суточной дозе 4,5 мг/кг (максимально допустимая доза 5 мг/кг сут), не отмечены ни в инструкции по применению препарата, ни в регистре лекарственных средств России. По степени причинно-следственной связи могут быть отнесены к вероятным,

поскольку изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, уменьшились после отмены препарата и вряд ли имеют отношение к заболеванию или другим факторам. Мы не располагаем информацией о реакции на повторный прием препарата, так как он не назначался по этическим соображениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. РМЖ, 2002, 10, 6, 302-306.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств, 2003.

Поступила 20.12.03

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ВНУТРИВЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН В ПРОГРАММНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Р.Т. Алекперов, Н.Г. Гусева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Приводится случай достаточного успешного применения внутривенного иммуноглобулина как компонента программной интенсивной терапии у больной системной склеродермией с признаками фиброзирующего альвеолита.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин, фиброзирующий альвеолит, системная склеродермия.

Поражение легких при системной склеродермии (ССД) является характерной висцеральной локализацией склеродермического процесса и встречается у 80% больных [1]. Наиболее частым вариантом поражения является фиброз легких, выраженность которого существенно варьирует – от клинически бессимптомного базального пневмофиброза до тяжелого фиброзирующего альвеолита (ФА). Прогрессирующая дыхательная недостаточность вследствие фиброза легких считается в настоящее время одной из основных причин смерти больных ССД [4, 5]. Исследования последних лет не подтверждают бытующее мнение о лучшем прогнозе ФА при ССД по сравнению с идиопатическим [6]. Лечение фиброза легких при ССД остается сложной терапевтической проблемой. Наиболее оптимальные результаты лечения ФА при ССД получены при комбинированной терапии больных преднизолоном и циклофосфаном (ЦФ) [7, 8]. Несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию, у части больных ФА продолжает прогрессировать, приводя к терминальной дыхательной недостаточности. Поэтому предлагаются различные новые методы и схемы лечения этого тяжелого синдрома.

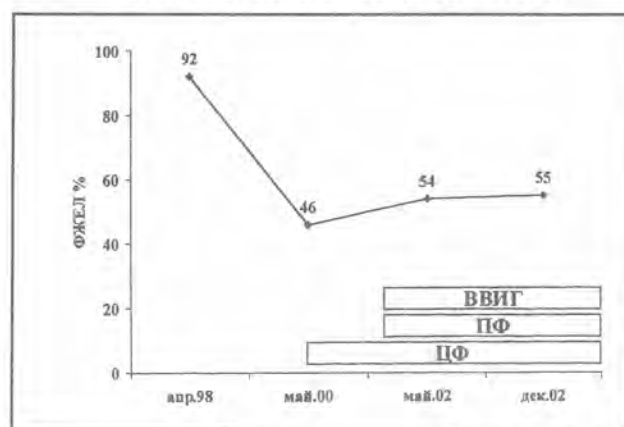
Приводим описание случая комбинированной терапии ФА у больной ССД с применением внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).

Больная Г. 1953 г. р., наблюдается в Институте ревматологии (ИР) с 1994г. Болеет с 1993г, когда обратила внимание на гиперпигментацию лица, кистей и предплечий. В апреле 1994г появились нарастающий отек и затруднения при сгибании пальцев кистей, атаки синдрома Рейно на холоде, одышка при физической нагрузке, сухой кашель. В течение года отмечалась субфебрильная температура по вечерам, потеря веса до 8 кг. В мае 1994г госпитализирована по месту жительства, установлен диагноз системной склеродермии. При рентгенологическом обследовании выявлена грубая деформация легочного рисунка по петлист-ячеистому типу в нижних и средних отделах легких. После 4-х сеансов комбинированной терапии плазмаферезом (ПФ) с последующим введением 200 мг дексаметазона в течение 17 дней улучшения самочувствия не наблюдалось. В октябре того же года проведены еще 2 инфузии дексаметазона по 200 мг. Ввиду отсутствия эффекта лечения и прогрессирующего ухудшения самочувствия, больная была направлена в ИР. При первой госпитализации в ноябре 1994г отмечались: гиперпигментация кистей, предплечий, лица; плотный отек кожи кистей и дистальных отделов предплечий, лица; симптом "кисета", деформация типа "барабанных палочек" и укорочение дистальных фаланг кистей, умеренные сгибательные контрактуры пальцев рук. АД 100/60 мм рт.ст., ЧСС – 65 в мин, частота дыхания 18 в мин. При аускультации

на высоте вдоха выслушивались крепитирующие хрипы типа "треск целлофана" в задне-базальных отделах легких. Лабораторные показатели были не изменены. Проводилась терапия реополиглюкином и пентоксифиллином, назначен нифедипин 30 мг/сут. Диагноз при выписке: системная склеродермия лимитированная форма, синдром Рейно, базальный пневмофиброз. Рекомендовалось продолжить прием нифедипина и дезагрегантов. Повторное обследование в ИР через 4 года в апреле-мае 1998г. Основными жалобами были боли в левой половине грудной клетки, сухой кашель и одышка при умеренной физической нагрузке. Определялись крепитирующие хрипы в нижних отделах легких. АД 100/70 мм рт.ст. ЧСС 65 в мин, частота дыхания в покое 18 в мин. Анализы крови и мочи без изменений. На рентгенограммах легких выявлялось усиление и деформация легочного рисунка в базальных отделах, местами "сотого" типа. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составила 92% (рис.). Терапия включала вазопростан 20 мкг/день №20, нифедипин 30 мг/сут, пентоксифиллин 300 мг/сут. Выписана с рекомендациями продолжить прием нифедипина и пентоксифиллина, а также повторять инфузии вазопростана 1 раз в 6 мес. Несмотря на соблюдение предписанных рекомендаций, больная отмечала нарастание интенсивности кашля и одышки при снижении толерантности к физическим нагрузкам. Кашель усиливался в ночное время и нарушал сон. При госпитализации в ИР в мае 2000г основными жалобами были сухой кашель, одышка при умеренных физических нагрузках, дискомфорт в прекардиальной об-

Рис.1

ДИНАМИКА ФЖЕЛ ПРИ ПОВТОРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ ФВД БОЛЬНОЙ Г.



ласти (чувство сдавления, тяжести). При поступлении данные осмотра прежние. АД 110/70 мм рт.ст., пульс 56 в мин, ритм правильный. Раздвоение 2-го тона на легочной артерии и 3-х створчатом клапане на высоте вдоха. В базальных и боковых отделах легких множественная грубая крепитация. Анализы крови оставались без изменений. Рентгенологически наблюдалось усиление деформации легочного рисунка сетчато-петлистого типа. ЭхоКГ не выявляла признаков легочной гипертензии, оставался утолщенный перикард с небольшой сепарацией эпикарда (4 мм). Исследования ФВД впервые выявили выраженные рестриктивные нарушения (ФЖЕЛ - 40-45%). В связи с прогрессированием фиброза легких к терапии нифедипином и пентоксифиллином были добавлены преднизолон 10 мг/сут, ЦФ 200 мг в/в 1 раз в нед. После третьей инъекции ЦФ наблюдалось небольшое (в полтора раза) повышение трансаминаз, в связи с чем для амбулаторного лечения были рекомендованы инъекции ЦФ по 200 мг 1 раз в 2 нед (400 мг в месяц), преднизолон 10 мг/сут, продолжены нифедипин и пентоксифиллин. Как выяснилось при очередной госпитализации в мае 2001г, больная амбулаторно получала ЦФ в течение 6 мес с последующей отменой в связи с повышением сывороточных трансаминаз. Отмечалось усиление одышки и кашля при минимальной физической нагрузке, а также усиление болезненных ощущений в области сердца в течение нескольких дней после инфузии ЦФ, беспокоили артралгии. Крепитация распространилась на средние (начиная с 3-их межреберий по паравертебральной линии) отделы легких с обеих сторон. Рентгенологически за период с мая 2000г усилилась деформация легочного рисунка, увеличилось количество фиброзных тяжей. При компьютерной томографии (КТ) выявлялись признаки ФА 2ст. В серии анализов крови изменений не наблюдалось. Проводимое лечение включало: метипред 8 мг/сут, нифедипин с последующей заменой на лозартан, трентал. Во время пребывания в клинике у больной развилась бронхо-легочная инфекция, в связи с чем назначена антибактериальная терапия. Для воздействия на прогрессирующий фиброз легких назначен ПФ (2 сеанса) с последующим введением 400 мг ЦФ и 500 мг метипреда внутривенно. Для профилактики инфекции назначен внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) ("Пентаглобин" Биотест Фарма ГмбХ, Германия) 200мл однократно (140 мг/кг). Состояние больной на фоне проводимой терапии улучшилось - уменьшились одышка, кашель, исчезли артралгии. При выписке было рекомендовано продолжить инъекции ЦФ 200 мг 1 раз в 2 нед. прием метипреда 8 мг/сут; лозартана 25 мг и трентала 800 мг в день. Также рекомендован ПФ 1 сеанс каждые 2 мес с последующим введением ЦФ 400 мг, метипреда 500 мг и ВВИГ 200 мл. При очередных обследованиях в ИР в ноябре 2001г и мае 2002г состояние больной оставалось относительно удовлетворительным, но продолжали беспокоить чувство дискомфорта и продолжительные боли за грудиной ноющего характера. Анализы крови и мочи оставались без изменений. ЭКГ и ЭхоКГ без динамических изменений. Рентгенологически - легочный рисунок ячеисто деформирован, больше в базальных отделах, отмечается нарастание диффузного пневмосклероза. ФЖЕЛ по сравнению с 2000г увеличилась с 1,52л до 1,81л и составила 54% от должной (рис.). Лечение было продолжено. Во время последнего обследования в ИР в декабре 2002г состояние было удовлетворительным. В легких выслушивалась крепитация ниже уровня 3 ребер по паравертебральной линии. Данные ЭКГ и ЭхоКГ без динамики. При рентгенографии легких, по сравнению с исследованием от 07.05.2002г., еще более четко выявлялись тени фиброзных тяжей, нарастала деформация легочного рисунка. ФЖЕЛ равнялась 1,83 л и составляла 55% от должной величины, что соответствовало умеренным рестриктивным изменениям. При повторной КТ в режиме высокого разрешения (КТВР) картина оставалась практически без изменений: КТ признаки ФА 2 ст. Таким образом, за период с мая 2001г по декабрь 2002г (18 мес) проведено 10 сеансов комбинированной терапии ПФ, внутривенным ЦФ, метипредом и ВВИГ. Одновременно больная продолжала получать метипред 8 мг/сут, ЦФ 200 мг в 2 нед и вазоактивные препараты.

Обсуждение

ФА является прогностически неблагоприятным осложнением ССД. В представленном случае признаки поражения легких появились практически в дебюте болезни, а

клиническая картина ФА развивалась в течение первых пяти лет болезни. В настоящее время по мнению большинства исследователей оптимальные результаты лечения фиброза легких при ССД достигаются при применении ЦФ. Одновременно с ЦФ назначается преднизолон, доза которого существенно колеблется в разных исследованиях. R. Giacomelli et al. [9] в пилотном исследовании оценивали результаты пульс-терапии ЦФ 1г/м2/мес в течение 6 мес у больных ССД с признаками альвеолита. После лечения ФЖЕЛ повысилась более чем на 15% у 8 из 23 больных. По результатам повторной КТВР у 5 больных выявлено распространение воспалительных изменений на другие легочные сегменты. В исследовании G. Varai et al. [10] после 48 нед лечения ЦФ в дозе 1г/мес больных ССД с интерстициальным поражением легких наблюдали уменьшение одышки и повышение ФЖЕЛ на 7%, но эти изменения не были статистически значимыми. По данным повторной КТВР ЦФ не влиял на характер изменений в легких. Анализ динамики функциональных легочных тестов в течение двух лет после лечения ЦФ, другими цитотоксическими препаратами, высокими дозами преднизолона и Д-пенициллинам показал более выраженное улучшение ФЖЕЛ в группе больных, леченых ЦФ [9]. A. Akesson et al. [8] показали, что через 1 год лечения ЦФ легочные функциональные тесты улучшились преимущественно у больных с исходно повышенными лабораторными признаками воспаления и ухудшились у больных с нормальными лабораторными показателями. I. Pakas et al. [12] наблюдали лучшие результаты лечения при сочетании ЦФ с высокими дозами преднизолона по сравнению с низкими дозами. В итоге большинство авторов сходятся во мнении, что применение ЦФ оказывает положительный эффект на динамику и исходы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) при ССД. В то же время результаты лечения отдельных больных нередко различаются как по характеру, так и по выраженности эффекта. Возможно, эти различия обусловлены морфологическим типом поражения легких. Показано, что гистопатологические изменения типа неспецифической интерстициальной пневмонии при ССД встречаются чаще и имеют лучший прогноз, чем изменения типа обычной интерстициальной пневмонии, при которых прогноз значительно хуже, а эффект глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессоров отсутствует [13, 14]. Прогноз ФА и эффективность лечения коррелируют также с характером клеточного состава лаважной жидкости [15]. Независимо от причин, в каждой исследованной группе выделяется подгруппа больных, у которых не отмечалось ожидаемого эффекта или, более того, происходило дальнейшее прогрессирование поражения легких. В нашем случае назначение адекватной дозы ЦФ было невозможно из-за повышения трансаминаз и опасности кардиотоксического действия препарата. Вследствие этих причин больная получала только половину рекомендуемой дозы ЦФ. Возможно поэтому ожидаемого после 6 мес лечения ЦФ клинического эффекта не наблюдалось. Более того, нарастали клинические и рентгенологические признаки поражения легких, что делало очевидной необходимость коррекции терапии. С этой целью был назначен ПФ с последующим введением 400 мг ЦФ и 500 мг метипреда.

Эффективность ПФ при ССД оценивалась в небольших группах или у отдельных больных. В неконтролируемом исследовании P.C. Dau et al. [16] показали, что комбинированная терапия ПФ, преднизолоном и ЦФ положительно влияет на кожные и висцеральные проявления болезни. Интересным представляется сообщение K. Tamura et al. [17] о значительном улучшении клинических и рентгенологических признаков поражения легких после трех ежедневных сеансов ПФ у больной ССД с прогрессирующим ИЗЛ, которым предшествовали безуспешные попытки лечения ГК внутрь, пульс-терапией метилпреднизолоном и иммуносупрессорами. Вместе с тем L. Guillemin et al. [18] не наблюдали положительного эффекта после 8-20 сеансов ПФ у 7 больных ССД. Следует отметить, что нашей пациентке уже в первый год болезни проводились сеансы ПФ с последующим введением мегадоз ГК без существенного эффекта. Как предполагалось, включение ЦФ может дать лучший результат. В целях профилактики инфекционных осложне-

ний больной одновременно был назначен ВВИГ в дозе 10 г. Явное клиническое улучшение в виде уменьшения одышки и сухого кашля, увеличения двигательного режима наблюдалось уже во время пребывания в клинике. Стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования по результатам исследования ФВД и КТ свидетельствуют об эффективности проводимой терапии. Отсутствие эффекта предшествующего лечения ЦФ с небольшими дозами ГК, а также ПФ с мегадозами ГК в прошлом, дает основание считать стабилизацию и некоторое улучшение состояния пациентки следствием включения ВВИГ в терапевтическую комбинацию.

На сегодняшний день имеются всего лишь две работы, в которых описываются результаты применения ВВИГ в терапии больных ССД. В одной из них авторы анализируют результаты лечения трех больных ССД с быстро прогрессирующим течением и преимущественным поражением кожи [19]. Ввиду отсутствия эффекта предшествующей терапии, было начато лечение ВВИГ, который вводился в высоких дозах (2г/кг) один раз в мес в течение 6 мес. У всех больных после лечения наблюдалось значительное снижение кожного счета. В другой работе описывается случай успешного лечения ВВИГ больного с быстро прогрессирующей диффузной ССД без признаков висцеральной патологии [20]. Предшествующее лечение Д-пеницилламином, колхицином и ГК не дало эффекта. Препарат вводился 1 раз в мес в течение года и каждые три мес проводился ПФ. После лечения наблюдалось значительное уменьшение кожного счета, перестали рецидивировать дистальные язвы.

Антифиброзное действие ВВИГ может быть опосредовано несколькими механизмами. Одним из таких механизмов является способность ВВИГ взаимодействовать с Fas (CD95/Apo-1) и тем самым индуцировать апоптоз фибробластов [21]. ВВИГ снижает продукцию интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, фактора некроза опухоли мононуклеарными клетками периферической крови, усиливает продукцию естественных антагонистов цитокинов и тем самым подавляет интенсивность воспалительной реакции [2, 22, 23]. Это свойство ВВИГ представляется интересным, учитывая значение активации Т-клеток в развитии легочного фиброза [24, 25]. Вопрос о минимально эффективной дозе ВВИГ при каждом заболевании требует уточнения. В литературе имеются сообщения об эффективности низкой дозы ВВИГ в качестве поддерживающей терапии при полимиозите [2, 26].

Представленный нами случай является первым в России и одним из немногих опубликованных в литературе сообщений о применении ВВИГ при ССД. Несомненно, оценка значения ВВИГ в лечении ССД и, в частности, ФА при этом заболевании станет возможной после обобщения достаточного числа наблюдений. Комбинация ВВИГ с регулярными сеансами ПФ, мегадозами метипреда и ЦФ указывает на потенциальную эффективность программной интенсивной терапии при ССД, как это было показано при других ревматических заболеваниях [3]. Наше наблюдение, как представляется, служит основанием для проведения подобного рода исследований в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М., "Медицина", 1993, 266с.
2. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Шайков А.В., Богданова М.В. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии. Клини. фармакол. и терапия, 1995, 4(4), 44-48.
3. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А.Насоновой. М., МИК, 2001, 40с.
4. Hesselstrand R., Scheja A., Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. Ann. Rheum. Dis., 1998, 57(11), 682-686.
5. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 97-99.
6. Hubbard R., Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. Rheumatology (Oxford), 2002, 41(6), 676-679.
7. Silver R.M. Clinical problems. The lungs. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 1996, 22, 825-840.
8. Akesson A., Scheja A., Lundin A., Wollheim F.A. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. Arthr. Rheum., 1994, 37(5), 729-735.
9. Giacomelli R., Valentini G., Salsano F., Cipriani P., et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. J. Rheumatol., 2002, 29(4), 731-736.
10. Varai G., Earle L., Jimenez S.A., et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. J. Rheumatol., 1998, 25(7), 1325-1329.
11. Steen V.D., Lanz J.K. Jr., Conte C. et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. Arthr. Rheum., 1994, 37(9), 1290-1296.
12. Pakas I., Ioannidis J.P., Malagari K. et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. J. Rheumatol., 2002, 29(2), 298-304.
13. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 2002, 19(2), 121-127.
14. Veeraraghavan S., Nicholson A.G., Wells A.U. Lung fibrosis: new classifications and therapy. Curr. Opin. Rheumatol., 2001, 13(6), 500-504.
15. Witt C., Borges A.C., John M. et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. Ann. Rheum. Dis., 1999, 58(10), 635-640.
16. Dau P.C., Kahaleh M.B., Sagebiel R.W. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. Arthr. Rheum., 1981, 24(9), 1128-1136.
17. Tamura K., Akiyama J., Oono K. et al. A successful therapy with plasma exchange for interstitial pneumonia of progressive systemic sclerosis. Intern. Med., 1992, 31(5), 649-654.
18. Guillemin L., Leon A., Levy Y. et al. Treatment of progressive systemic sclerosis with plasma exchange. Seven cases. Int. J. Artif. Organs, 1983, 6(6), 315-318.
19. Levy Y., Sherer Y., Langevitz P., et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin - a preliminary report. Clin. Rheumatol., 2000, 19(3), 207-211.
20. Szabo Z., Soltesz P., Szucz G. et al. Treatment of systemic sclerosis with combination of plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin. Annual European Congress of Rheumatology EULAR Stockholm June 12-15, 2002.
21. Jelaska A., Korn J.H. Anti-Fas induces apoptosis and proliferation in human dermal fibroblasts: differences between foreskin and adult fibroblasts. J. Cell Physiol., 1998, 175, 19-29.
22. Amran D., Renz H., Lack G. et al. Suppression of cytokine-dependent human T-cell proliferation by intravenous immunoglobulin. Clin. Immunol. Immunopathol., 1994, 73, 180-186.
23. Ruiz de Souza V., Carreno M.P., Kaveri S.V. et al. Selective induction of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 in human monocytes by normal polyspecific IgG (intravenous immunoglobulin). Eur. J. Immunol., 1995, 25, 1267-1273.
24. Bresser P., Jansen H.M., Weller F.R. et al. T-cell activation in the lungs of patients with systemic sclerosis and its relation with pulmonary fibrosis. Chest, 2001, 120 (suppl 1), 66S-68S.

25. Majumdar S., Li D, Ansari T., Pantelidis P. et al. Different cytokine profiles in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a quantitative study of open lung biopsies. *Eur. Respir. J.*, 1999, 14(2), 251-257.
26. Genevay S., Saudan-Kister A., Guerne P.A. Intravenous gammaglobulins in refractory polymyositis: lower dose for maintenance treatment is effective. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 635-636.

Поступила 10.10.03.

Abstract

R.T. Alekperov, N.G. Guseva

Intravenous immunoglobulin for intensive therapy of fibrosing alveolitis in a patient with systemic sclerosis

A case of quite successful administration of intravenous immunoglobulin as a component of programmed intensive therapy in a patient with systemic sclerosis and signs of fibrosing alveolitis.

Key words: intravenous immunoglobulin, fibrosing alveolitis, systemic sclerosis.

САРКОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЛЮННЫХ, СЛЁЗНЫХ ЖЕЛЁЗ И ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

О.А. Логвиненко¹, В.И. Васильев¹, М.В. Симонова¹, Т.Н. Сафонова², В.А. Насонова¹
¹ГУ Институт ревматологии РАМН, ²Институт глазных болезней РАМН, Москва.

Резюме

Представлен случай саркоидоза с поражением слюнных, слёзных желёз и тройничного нерва.

Ключевые слова: саркоидоз, околоушные слюнные и слёзные железы, сухой синдром.

Саркоидоз - системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, гистологически характеризующееся неказеозными эпителиоидными гранулёмами в различных органах или тканях, клинически проявляющееся симптомами, зависящими от локализации повреждения. Встречается во всех возрастных группах, подавляющее большинство больных составляют женщины 30-40 лет.

Клинические проявления саркоидоза могут быть генерализованными или сфокусированными в одном или нескольких органах. При генерализованном поражении отмечаются общие симптомы: лихорадка, утомляемость, снижение массы тела. Наиболее часто вовлекаются лимфоузлы, лёгкие, кожа, глаза. Саркоидоз околоушных слюнных желёз (ОУЖ), развивающийся у 6% больных, встречается наряду с другими системными проявлениями заболевания и клинически обычно выражается их двусторонним увеличением с развитием гипопаратиреоза. Состояние, характеризующееся лихорадкой, поражением глаз, параличом лицевого нерва, увеличением ОУЖ, известно как синдром Хеерфорда [9,10]. Офтальмологическая симптоматика, развивающаяся у 25% больных, как правило, представлена передним увеитом (75%). Встречаются также гранулематозные конъюнктивиты, саркоидоз слёзной железы с симптомами сухого кератоконъюнктивита [9,11]. 5% пациентов имеют нейросаркоидоз, проявляющийся у половины из них параличом черепно-мозгового нерва, чаще - это паралич лицевого нерва, односторонний либо двусторонний. Патология тройничного нерва описывается реже [12].

Отсутствие известного этиологического фактора, разнообразие клинических проявлений, неспецифичность гранулематозных изменений могут представлять трудности в диагностике саркоидоза. В случае саркоидного поражения экзокринных желёз с развитием сухого синдрома становится актуальным его дифференциальный диагноз с болезнью Шёгрена.

Представляем клинический случай саркоидоза с поражением слюнных, слёзных желёз и тройничного нерва.

Больная Д., 31 г., поступила в клинику Института ревматологии РАМН 4.02.02 г. с жалобами на значительное увеличение обеих ОУЖ, ощущение сухости во рту, уменьшение слёзоотделения, сухой кашель.

Из анамнеза известно, что больная с августа 2001 г., когда возник сухой кашель. В середине декабря повысилась температура до 37,2°C, развился отёк лица и верхних век, увеличились ОУЖ, отмечена сухость во рту. В связи с жалобами на ощущение "песка" в глазах была осмотрена окулистом, выявлен конъюнктивит. В середине января 2002 г. - массивное увеличение ОУЖ с нарастающей ксеростомией, появилась потеря чувствительности и интенсивные боли в зоне иннервации нижнечелюстной ветви тройничного нерва справа. Стоматологом предполагался множественный пульпит. В Институт ревматологии госпитализирована с целью уточнения диагноза.

При объективном обследовании: значительно увеличе-

ны ОУЖ: правая 60/70 мм, левая 57/72 мм. Слизистая ротовой полости ярко-розовая, свободной слюны мало, язык сухой. Отёчность обеих верхних век. Конъюнктивы сухая, слабо гиперемизирована. Анестезия в зоне иннервации нижнечелюстной ветви тройничного нерва справа; сила жевательной мускулатуры достаточная. В остальном - без особенностей.

СОЭ 33 мм/час, серомукоид 0,34 ед, Ig G 21,0 мг/мл, Ig A 3,8 мг/мл, Ig M > 2,0 мг/мл, ЦИК 90 ед, РФ 1/20; АНФ, антитела к ДНК, Ro/La ядерным антигенам не обнаружены; остальные показатели не изменены. Рентгенография органов грудной клетки: понижена прозрачность ретростернального пространства за счёт увеличенной тени средостения в верхнем этаже, лёгочный рисунок петлистый, деформированный, корни лёгких недостаточно структурны, расширены, неравномерно уплотнены; на боковой рентгенограмме - подозрение на увеличение внутригрудных лимфоузлов. Компьютерная томография органов грудной клетки: увеличены от 10 до 30 мм паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные лимфоузлы (преимущественно справа), имеют тенденцию к слиянию в конгломераты в верхних отделах средостения, плотность лимфоузлов однородная, без участков петрификации и зон распада; нодулярно-интерстициальная инфильтрация размерами до 9 мм в десятом сегменте нижней доли правого лёгкого; отмечается выпрямленность хода сосудов за счёт перивазальной инфильтрации. Консультация стоматолога: из протоков околоушных желёз слюна выделяется скудно, сиаломерия - 0 мл; сиалография - тень железы значительно увеличена, заполнение её контрастом неравномерное, протоки малого калибра определяются не везде, местами сужены, прерывистые, с нечёткими контурами, отмечается необычность заполнения паренхимы и протоков, т.е. отсутствуют характерные для паренхиматозного паротита признаки, имеется картина хронического сиалоаденита (паротита). Биопсия малой слюнной железы нижней губы - среди ацинусов обнаружены эпителиоидноклеточные гранулёмы с узким ободком из лимфоцитов и клеток Пирогова-Лангханса. Консультация офтальмолога: слёзный ручей невысокий, ток слезы отсутствует, прекарнеальная плёнка сохранена, структурно не изменена, время образования сухих пятен 12-14 сек., справа на роговице участки эпителии окрашиваются флюоресцеином; таким образом, имеется сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговицы II степени, гипоакризия II степени.

На основании приведённых данных сформулирован диагноз: саркоидоз с поражением слюнных желёз (двусторонний паротит, увеличение ОУЖ II степени, ксеростомия III степени), слёзных желёз (сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговицы II степени, гипоакризия II степени), внутригрудных лимфоузлов (увеличение паратрахеальных, бифуркационных, бронхопульмональных лимфоузлов), лёгких (нодулярно-интерстициальная инфильтрация в десятом сегменте правого лёгкого), центральной нервной системы (невропатия ветви тройничного нерва).

Учитывая генерализованный характер саркоидоза с поражением лёгких, часто определяющим прогноз заболева-

ния, проведена сочетанная терапия глюкокортикоидами (ГК) и цитотоксиками: в течение месяца больная получила в/в суммарно дексавен 240 мг и циклофосфан 2,4 г. На фоне лечения быстро уменьшились ОУЖ, исчез отёк верхних век, восстановились саливация, лакримация, иннервация в зоне тройничного нерва, регрессировала внутригрудная лимфаденопатия и интерстициальная лёгочная инфильтрация. Отмечено транзитное проявление гепатотоксичности циклофосфана: повышение АЛТ в 5 раз, γ-ГТП в 2 раза. В дальнейшем пациентка переведена на поддерживающие дозы метипреда 4 мг через день и хлорбутина – 2 мг/сут.

Обоснованность активного лечения генерализованных форм саркоидоза, вовлекающих лёгкие, глаза, центральную нервную систему и другие жизненно важные органы, подтверждается многими исследователями. ГК в течение продолжительного времени были стандартным методом лечения саркоидоза. Однако многочисленные рандомизированные исследования не продемонстрировали отдалённого преимущества стероидной терапии: применение ГК не предотвращало развития лёгочного фиброза и нарастающего ухудшения лёгочной функции; более трети пациентов имели рецидивы после прекращения терапии [6]. Цитотоксические средства при генерализованном поражении используются не только с целью уменьшения дозы ГК. Рациональное применение комбинированной терапии позволяет усилить эффективность при снижении токсичности. Назначение цитотоксиков обосновано в случаях органических поражений, определяющих прогноз. Обычно применяются метотрексат, азатиоприн и, как в нашем случае, циклофосфан. Для лечения саркоидоза возможно использование хлорбутина в комбинации с низкими дозами преднизолона [6,7].

Особенностью наблюдения является дебют саркоидоза с симптомов поражения экзокринных желёз – сухого синдрома, укладывающегося в симптоматику болезни Шёгрена. Необходимо также отметить рентгенологическую картину паратрахеальной лимфаденопатии, учитывая, что типичным для саркоидоза является увеличение бронхопульмональных лимфоузлов. Обращается внимание на переходящую тригеминальную невралгию, являющуюся редкостью и по нашим наблюдениям, и по данным литературы [12].

В связи с клиническими признаками сухого синдрома представляет интерес дифференциальная диагностика сар-

коидоза с поражением слюнных и слёзных желёз и болезни Шёгрена. Следует заметить, что при саркоидозе чаще встречается массивное увеличение ОУЖ, быстро развивается тяжёлая ксеростомия, поражение слёзных желёз сопровождается отёком верхних век, что исключительно редко наблюдается при болезни Шёгрена. Имеется своеобразная сиалографическая картина, в частности отсутствуют признаки паренхиматозного паротита. Обязательным считается гистологическое подтверждение диагноза. Трансбронхиальная биопсия лёгких имеет смысл в случаях, когда в биоптатах малых слюнных желёз не обнаруживаются неказеозные гранулёмы. Характерным признаком является внутригрудная лимфаденопатия. Из системных проявлений у пациентов с саркоидозом чаще наблюдается поражение лёгких и черепно-мозговых нервов. Необходимо подчеркнуть отсутствие лабораторных признаков аутоиммунного заболевания, хотя у небольшого процента больных (при использовании высокочувствительных методов) определяются антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор в низких титрах. Антитела к Ro/La ядерным антигенам имеют высокую чувствительность и специфичность при болезни Шёгрена и включены в ее диагностические критерии [3,5,8,9,10,11].

Нужно отметить и иное представление о саркоидозе с поражением ОУЖ. Считается возможным развитие саркоидоза лишь одних ОУЖ при отсутствии достоверных данных в пользу саркоидоза других органов, прежде всего – медиастинально-лёгочного. Любопытно, что при этом описывается практически сохраняющая функция слюнных желёз. Авторы настаивают на неспецифичности клинко-рентгенологической картины, опираясь в диагностике только на результаты гистологического исследования [1,2]. Это мнение, на наш взгляд, не совсем убедительно и не соотносится с другими литературными данными [8,9,10,11]. По наблюдениям Института ревматологии РАМН все больные с саркоидозом с поражением ОУЖ имели тяжёлую ксеростомию, двустороннее увеличение ОУЖ и внутригрудных лимфоузлов [5].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что диагностика саркоидоза с поражением слюнных и слёзных желёз должна проводиться комплексно. Представляется необходимым дальнейшее изучение эффективности, а также отдалённых результатов сочетанной ГК и цитотоксической терапии при этом варианте заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варшавский А.И., Губерская Т.А., Панченко К.И. Клинико-морфологическая характеристика саркоидного сиаладенита. Стоматол., 1997, 4, 76, 36-39.
2. Варшавский А.И., Панченко К.И., Губерская Т.А. Сравнительная клинко-морфологическая характеристика хронических паротитов при саркоидозе и первичном синдроме Шёгрена. Тер.архив, 1996, 5, 36-41.
3. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Болезнь Шёгрена. Руководство по внутренним болезням "Ревматические болезни" под редакцией В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М., Медицина, 1997, 196-210.
4. Кристел Р.Г. Саркоидоз. Внутренние болезни. Книга 6, пер. с англ. под ред. Браунвальда Е., Иссельбаха К.Дж., Петерсдорфа Р.Г. и др. М., Медицина, 1996, 474-484.
5. Симонова М.В., Васильев В.И., Буренок М.Л. Поражение слюнных желёз при саркоидозе. Пробл. нейростоматол. и стоматол., 1998, 3, 18-23.
6. Baughman R.P., Lower E.E. Steroid-sparing alternative

- treatments for sarcoidosis. Clin.Chest Med., 1997, 18, 4, 853-864.
7. Chatham W.W. Sarcoidosis. In Textbook of Rheumatology. Kelly W.N., Harris E.D., Ruddy S., Philadelphia, 6th ed, 2001, 1551-1557.
8. Drosos A.A., Constantopoulos S.H., Psychos D.N. et al. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. J. Rheumatol., 1989, 16, 1548-1551.
9. Drosos A.A., Vougiari P.V., Psychos D.N. Sicca syndrome in patients with sarcoidosis. Rheumatol. Int., 1999, 18, 177-180.
10. James D.G., Sharma O.P. Parotid gland sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 2000, 17, 27-32.
11. Levy O., Topilski M., Brazowski E. Sarcoidosis presenting as primary Sjogren's syndrome. Isr. Med. Assoc. J., 2001, 3, 1, 63-64.
12. Nowak D.A., Widenka D.C. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. J. Neurol., 2001, 363-372.

Поступила 13.01.03

Abstract

O.A. Logvinenko, V.I. Vasiljev, Y.V. Grachev, V.A. Nasonova
Sarkoidosis with salivary glands and trigeminal lesion

A case of sarcoidosis involving parotid and lacrimal glands and trigeminal is described.

Key words: *sarcoidosis, parotid and lacrimal glands, sicca syndrome.*

САРКОМА КАПОШИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГРАНУЛЕМАТОЗОМ ВЕГЕНЕРА

Т.И. Злобина, Н.В. Осипок, А.И. Якубович, А.Н. Калягин,
А.В. Янышева, Э.Н. Скворцова

Городской ревматологический центр, г. Иркутск
Иркутский государственный медицинский университет

Резюме

Описан случай развития саркомы Капоши у больного с гранулематозом Вегенера на фоне иммуносупрессивной терапии циклофосфаном и преднизолоном.

Ключевые слова: саркома Капоши, гранулематоз Вегенера, иммуносупрессивная терапия.

Саркома Капоши (СК) (ангиоретикулез, саркома множественная идиопатическая геморрагическая Капоши) – злокачественный опухолевый процесс, развивающийся из эндотелия кровеносных сосудов. Заболевание впервые было описано в 1872 г. М. Karosi под названием "идиопатическая множественная пигментная саркома кожи", однако в 1894 г. автор изменил название на "идиопатическую множественную геморрагическую саркому кожи". В России первая публикация о СК принадлежит М.М. Стуковенкову, который сообщил о 3-х наблюдениях этого заболевания в газете "Врач" за 1891 г. [Цит. по 1, 2].

Однозначные представления об этиологии и патогенезе СК не сформулированы до настоящего времени. Среди этиологических факторов предполагалась роль цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и ряда др. В 1995 г. Chang и Moore описали новый человеческий герпес-вирус тип 8 (HHV8, Kaposi Sarkoma Herpes Virus) [5, 6]. В процессе изучения было установлено, что ДНК этого вируса постоянно обнаруживается в ткани СПИД-ассоциируемой СК, в то время как в нормальной ткани соседних участков не выявляется. Было также показано, что вирус обнаруживается при всех типах СК. Установлена хронологическая связь, составляющая 3-10 лет от момента, когда больной переносит HHV8-инфекцию, до развития СК [4]. Однако можно утверждать, что в генезе СК только участия HHV8-инфекции недостаточно, т.к. её носительство распространено у здоровых лиц. Следовательно, в развитии данной патологии, очевидно, участвуют какие-то факторы конкретного больного. В генезе СК показано значение провоспалительных цитокинов, среди которых ИЛ-6, ИЛ-1β, трансформирующий фактор роста-β, основной фибробластический фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста и ряд других [1].

Всестороннее изучение этой проблемы показало, что антигенная нагрузка, связанная с инфицированием вирусами Эпштейн-Барра, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и др. инфекционными и паразитарными агентами, а также действие аллотрансплантата или иммуносупрессивная терапия, подавляя Т-супрессорную (CD4+) функцию, способствуют возникновению СК [1, 2, 3].

Эта сосудистая опухоль развивается, в первую очередь, из кожи. Множественные опухоли в основном локализируются на коже, но могут быть найдены на слизистой оболочке рта, гортани, легких, пищеварительного тракта или лимфатических узлов.

Выделяют неэпидемическую классическую форму СК (у европейцев 50-80 лет), эпидемическую (при ВИЧ-инфекции), эндемическую африканскую (молодые негры), атро-

генную (на фоне иммуносупрессивной терапии по поводу аллотрансплантации, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний) [1].

Эпидемический тип СК наблюдается у 30% больных СПИДом, встречается у молодых людей и характеризуется сочностью высыпаний, необычной их локализацией и черной окраской. Характерна быстрая диссеминация, агрессивное течение с вовлечением лимфоузлов и внутренних органов.

Ятрогенный (иммуносупрессивный) тип СК, ассоциированный с лимфопролиферативными, аутоиммунными и злокачественными новообразованиями, возникает при массивной терапии иммунодепрессантами.

Приводим собственное наблюдение.

Больной Н., 64 лет, житель Иркутска, заболел в январе 2000 г. В возрасте 60 лет у него появилась заложенность носа, постоянный насморк, кровянистые корочки в носу, субфебрильная температура с подъемами до 38°. Через 2 мес присоединились кашель и кровохарканье. На рентгенограмме легких выявлены множественные инфильтраты в верхней доле правого легкого. Больной обследовался в онкологическом и туберкулезном диспансерах и получал противотуберкулезную терапию. В дальнейшем диагноз туберкулеза легких был снят.

В августе 2001 г. пациент поступил в ревматологическое отделение с жалобами на продолжающуюся заложенность носа, затрудненное дыхание, непостоянное кровохарканье, артралгии крупных суставов. Объективно: артрит 2-го пястнофалангового сустава правой кисти, эписклерит, кератоконъюнктивит, лихорадка в пределах 37,5-38°, похудание.

При обследовании на компьютерной томографии (КТ) придаточных полостей носа: форма и размеры придаточных полостей носа не изменены. Слизистая утолщена. Просвет придаточных пазух носа заполнен неоднородным содержимым. Аналогичное содержимое в решетчатой кости. Патологических изменений со стороны орбит и вещества головного мозга не определяется. Заключение: КТ-признаки двухстороннего хронического гайморита в стадии обострения. На КТ легких: перибронхиальная инфильтрация прикорневой области справа. Множественные инфильтративные очаги в паренхиме обоих легких. В анализе крови умеренная анемия (эритроциты $3,6 \times 10^{12}$; гемоглобин 115 г/л), тромбоцитоз (399×10^9 /л), увеличение СОЭ (37 мм/час). Изменений в моче нет.

Проведена биопсия слизистой перегородки носа. Интраоперационно отмечено, что слизистая оболочка инъецирована сосудами, атрофична, носовые ходы сужены, носовое дыхание отсутствует. В гистологических препаратах обнаружены единичные гранулемы из плазматических клеток, лимфоцитов, с некрозами, окаймленные эпителиальными клетками, местами с незначительной эозинофильной инфильтрацией. Участки микронекрозов с лейкоцитарной инфильтрацией. Сосуды с набухшим пролиферирующим эн-

дотелием с гомогенным пропитыванием. Интима артерий утолщена, просвет сужен. Заключение: данная морфологическая картина возможна при гранулематозе Вегенера.

Таким образом, поражение дыхательных путей в виде хронического риносинусита, двухстороннего хронического гайморита и легких с кровохарканьем и множественными инфильтратами (при исключении опухоли и туберкулеза), системные проявления (артралгии, артрит, эписклерит, кератоконъюнктивит), общевоспалительные явления (лихорадка, увеличенная СОЭ), а также результаты гистологического исследования слизистой носа, выявившего гранулематозный васкулит, – позволили верифицировать диагноз гранулематоза Вегенера.

Больному назначена терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут и циклофосфаном 200 мг в/м через день. В последующем, в амбулаторных условиях, доза преднизолона в течение 3-х мес была снижена до 25 мг/сут и циклофосфана до 200 мг 1 раз в 5 дней.

В апреле 2002 г возобновилась лихорадка до 39°, появилась седловидная деформация носа, на КТ легких выявлена полость размером 11,1 x 5,9 см в верхней доле правого легкого. На ЭхоКГ констриктивный процесс в перикарде. В анализе крови: эритроциты – $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 127 г/л, тромбоциты – $320,0 \times 10^9/л$, лейкоциты – $4,8 \times 10^9$, эоз. – 1, п/я – 2, сегм. – 71, лимф. – 10, мон. – 8%, СОЭ 65 мм/час. В моче – следовая протеинурия.

В связи с активностью и прогрессированием болезни Вегенера доза циклофосфана была увеличена до 200 мг в/м через день и преднизолона до 30 мг/сут. На этой терапии отмечена положительная динамика. При повторной КТ в верхней доле правого легкого на месте полости – фиброзные изменения, на рентгенограмме грудной клетки – в верхней доле правого легкого легочный рисунок деформирован за счет фиброзных изменений. Корни не расширены, синусы свободные.

Общее самочувствие больного было удовлетворительным, кашель отсутствовал. В ноябре 2002 г. пациента удалось перевести на поддерживающую терапию циклофосфаном 200 мг 1 раз в 3 дня и преднизолоном 25 мг/сут.

В феврале 2003 г появились боли в желудке и необычные высыпания на коже и слизистых, преднизолон заменен на в/м инъекции дипроспана 1 раз нед. В мае 2003 г был повторно госпитализирован в ревматологическое отделение. При осмотре обращено внимание то, что на фоне ста-

билизации болезни Вегенера на коже верхних и нижних конечностей, туловища имелись сочные распространенные бляшковидные образования, возвышающиеся над кожей, синюшно-пурпурного и коричнево-красного цвета с плотными сухими геморрагическими корочками. На коже голени образования сливались в бугристые очаги, местами с изъязвлениями, отмечался лимфатический отек голеней. Аналогичные образования выявлялись и на слизистой полости рта.

Ультразвуковая доплерография патологии вен нижних конечностей и сосудов брюшной полости не выявила. При ФГДС: на слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки – множественные образования, выступающие над поверхностью слизистой, от 0,2 до 0,7 см в диаметре, ярко-красного цвета, некоторые со втяжениями в центре, покрытыми геморрагическим налетом. Заключение: гемангиоматоз пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Данных за обострение гранулематоза Вегенера не было. Имеющиеся изменения на коже туловища, верхних и нижних конечностей и слизистых ЖКТ были нетипичны для васкулита, больше напоминали опухолевидные образования. Учитывая применение массивной иммуносупрессивной терапии, возникла мысль о СК. В биоптате кусочка кожи с бляшковидным образованием 1,7 x 1,3 x 0,5 см серо-синюшного цвета с поверхности и темно-красного на разрезе обнаружены структуры СК с выраженным сосудистым компонентом. После консультации дерматолога и биопсии кожи диагноз СК был подтвержден на консилиуме в онкодиспансере, куда больной переведен для дальнейшей терапии.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, с одной стороны, относительную сложность диагностики гранулематоза Вегенера в связи с редкой его встречаемостью, с другой стороны, указывает на серьезную проблему лечения, связанную с возможным риском развития злокачественных опухолей.

В приведенном случае представляется вероятным, что иммуносупрессивная терапия циклофосфаном и преднизолоном, проводившаяся больному по поводу гранулематоза Вегенера в течение 1,5 лет, привела к возникновению злокачественной опухоли – СК. Саркома отличалась распространенностью поражения и агрессивностью течения с вовлечением слизистых рта, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, что считается характерным для иммуносупрессивной формы СК.

Поступила 30.07.03.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Машкевич В.С., Шортанбаев А.А. Клиническая иммунология и аллергология. Алма-Ата, 1995, 267 с.
2. Новикова Н.В. Саркома Капоши: современные данные о патогенезе, клинике и терапии. Вестн. дерматол., 2002, 3, 44-46.
3. Потекаев Н.С. Поражение кожи при инфекции ВИЧ. Вестн. дерматол. и венерол., 1991, 7, 59-66.
4. Safai B. Kaposi's Sarcoma and Acquired Immunodeficiency Syndrome. AIDS (etiology,

- diagnosis, treatment and prevention). Philadelphia-New York, 1997, 746, 295-319.
5. Safai B. Dermatologic complications of HIV infection. AIDS (etiology, diagnosis, treatment and prevention). Philadelphia-New York, 1997, 746, 393-405.
6. Whitby D., Howard M.R., Tenant F. M. et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. Lancet, 1995, 346, 799-802.

Abstract

T.I. Zlobina, N.V. Osipok, A.I. Yakubovich, A.N. Kalyagin, A.V. Yanysheva, E.N. Skvortsova
Kaposi's sarcoma associated with Wegener's granulomatosis.

A case of Kaposi's sarcoma development in a pt with Wegener's granulomatosis during immunosuppressive treatment with cyclophosphane and prednisolone.

Key words: Kaposi's sarcoma, Wegener's granulomatosis, immunosuppressive therapy.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ

ИЗ ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (ВКЛАД АКАДЕМИКА АМН СССР Е. М. ТАРЕЕВА И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ)

В. М. Остапенко

Смоленская государственная медицинская академия

Системная красная волчанка (СКВ) была распознана последней из основных форм так называемых коллагенозов. В 1872г. венский ученый М. Kaposi [22] разделил lupus erythematosus на две формы - дискоидную и диссеминированную, описав при второй форме в основном общие проявления - лихорадку, лимфаденопатию и др. и фактически заложив этим описанием основу учения о системной волчанке. В период между 1895 и 1903 гг. W. Osler описал многие из характерных признаков данного заболевания, которые известны и в настоящее время. В 1924г. E. Libman и B. Sacks [24], описав 4 случая атипичного веррукозного эндокардита, привлекли внимание к поражению сердца при СКВ и поставили вопрос о существовании этой особой формы болезни наряду с ревматической лихорадкой, при которой эндокардит играет решающую роль. Некоторое время заболевание обозначали как болезнь или синдром Либмана-Сакса. Очередным этапом в изучении СКВ стали исследования G. Baer, P. Klempereger, A. Shifrin [19], которые в 1935 г., изучив клинику и патологическую анатомию 23 случаев болезни, отметили многосистемные поражения и, по существу, поставили вопрос о нозологической самостоятельности СКВ. Дальнейшее развитие учения о данном заболевании связано с именем P. Klempereger [23], патолога из Mount Sinai Hospital в Нью-Йорке, который в 1941 - 1942гг. вместе с соавторами выдвинул принципиально новое обобщение: клинко-патологическую концепцию диффузной болезни коллагена, отнеся к этой группе и СКВ. С этого момента коллагеновые заболевания начали активно изучаться, а СКВ обрела нозологическую самостоятельность. Важнейшим этапом в продвижении изучения СКВ стали исследования клиники Mayo. Сотрудники этой клиники M. M. Hargraves, H. Richmond, R. Morton [20] описали феномен "волчаночных клеток" (LE-клеточный феномен) при диагностических исследованиях образцов костного мозга больных, что послужило началом иммунологической эры изучения СКВ. Крупнейшим событием в истории развития учения о СКВ стало применение глюкокортикоидов (ГК) в 1949 г. P. Hench и соавт. [21] у больных СКВ (вслед за ревматоидным артритом) с поразительным эффектом, наступавшим почти сразу после назначения этих препаратов.

Процесс изучения СКВ в нашей стране представил академик АМН СССР Е. М. Тареев. По его данным: "В отечественной литературе сообщения о СКВ долго носили характер редкой казуистики" [14, с. 8]. Так, отдельные случаи "волчаночного сепсиса" были описаны И. В. Давыдовским (1929), Я. Л. Раппопортом (1941), С. Л. Либерманом (1934). Отечественные авторы говорили, в основном, об аллергическом генезе поражения кожи и внутренних органов. По данным О. М. Виноградовой к 1958 г в отечественной литерату-

ре было описано около 100 случаев СКВ. По словам Е. М. Тареева: "До 1949 года мне, несмотря на многолетние контакты с дерматологами, не пришлось видеть больной СКВ" [11, с.12]. А к 1965 г Евгением Михайловичем с соавторами подробно были изучены уже 150 случаев СКВ (до 1958 г. - 50 человек, с 1959 по 1962 гг. - остальные). Не умоляя значения работ ревматологической школы А. Н. Нестерова, в данном сообщении мы хотели бы остановиться на достижениях Е. М. Тареева и его учеников в изучении СКВ.

Проблемы этиологии и патогенеза являются важнейшими в учении о СКВ. Несмотря на определенные успехи в выявлении иммунологических нарушений при этом заболевании, а также вирусных и генетических аспектов, до сегодняшнего дня "СКВ - прототип аутоиммунных заболеваний - остается наиболее тяжелым и загадочным страданием для человека" [1, с. 1031]. Начиная с самых первых случаев наблюдения СКВ, проблема этиологии и патогенеза становится объектом изучения Е. М. Тареева и его сотрудников. Опираясь на анализ всего спектра литературы по этой проблеме, а также на данные собственных исследований, Е. М. Тареев на I Всероссийском съезде терапевтов в 1958г. в программном докладе "Проблема коллагенозов в терапевтической клинике" высказался однозначно против инфекционной природы коллагенозов, в том числе и СКВ. По мнению Е. М. Тареева: "Против распространенного мнения о септической природе СКВ и других "больших" коллагенозов говорит уже факт ущажения их именно в эру сульфаниламидов и антибиотиков, устойчивость лихорадки к противомикробным средствам и быстрое ее снижение от десенсибилизирующей терапии" [5, с. 231]. Следует обратить внимание, что такая принципиальная позиция Е. М. Тареева по проблеме инфекции в развитии СКВ, отрицание этиологической роли стрептококкового сепсиса или стрептококковой очагой инфекции была очень важна (хотя и вызвала много споров и была признана не сразу), в первую очередь, с точки зрения правильной тактики ведения больных СКВ и успешности их лечения. Так, в заключительном слове на том же съезде Е. М. Тареев высказался продолжения использования некоторыми клиницистами термина "волчаночный сепсис". По его мнению: "Нередко все еще стремятся доказывать, что у больного септическая картина, септическое состояние только потому, что его лихорадит, у него увеличена селезенка, белок в моче и пр. Я снова хочу подчеркнуть, что к инфекционной концепции больших коллагенозов надо относиться весьма скептически, и это особенно важно потому, что если при ревматизме и ревматоидном артрите можно широко применять антибиотики, то при больших коллагенозах, например при системной волчанке, стрептомицин и сульфаниламиды могут принести больному большой вред" [6, с. 287].

Особое место в представлениях Е. М. Тареева о СКВ занимает идея об этиологической роли лекарств в развитии заболевания. Еще в 1958 г. Е. М. Тареев приводил наблюдение двух пациенток с типичной СКВ, которая проявил-

лась у первой на 9-й день после введения противодифтерийной сыворотки (т. е. как болезнь девятого дня), а у другой, страдавшей до того плевритом, – впервые после применения стрептомицина [4]. Уже в 1965 г. Е. М. Тареев с соавторами в монографии "Коллагенозы" предложил свою классификацию СКВ, где выделяет обратимую лекарственную форму и вакцинную СКВ. В то время это были смелые предложения, вызывавшие серьезные споры. Высказывались возражения: возможно ли отнесение реакций организма на лекарства или вакцинацию к нозологической форме – СКВ. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения существование лекарственной СКВ. Данная нозологическая форма внесена в группу системных поражений соединительной ткани, представленных в XIII классе Международной классификации болезней X-го пересмотра.

Спустя почти 10 лет после I Всероссийского съезда терапевтов, где проблема коллагенозов подверглась широкому обсуждению, Е. М. Тареев выступает на пленуме правления Всесоюзного научного общества терапевтов (1967) с докладом "Спорные вопросы учения о коллагенозах", где основными причинами коллагенозов называет "умеренно выраженное предрасположение, аллергический, или аутоиммунный, диатез, а также имеющий большее значение фактор внешней среды – гипериммунизацию" [9, с. 3]. По мнению Е. М. Тареева гипериммунизацию обеспечивают применение лекарств, вакцин и сывороток, злокачественные опухоли, инфекции и травмы. Особый интерес к иммунологическим проблемам СКВ позволил именно в клинике Е. М. Тареева впервые в нашей стране провести широкое изучение феномена "волчаночных клеток". Сотрудница клиники Е. М. Тареева Е. И. Новоселова наблюдала не описанный ранее типичный феномен прямо в мазке крови (а не после инкубации сыворотки больного с лейкоцитами *in vitro*, как это было известно из литературы). Исследование Е. М. Тареевым и его учениками иммунологии СКВ явилось несомненным достижением в изучении данной патологии. Так, в 1966 г. была опубликована работа мирового значения, выполненная сотрудниками клиники Е. М. Тареева Т. Г. Траяновой, В. В. Сурай и Г. Я. Свет-Молдавским [18], о цитопатическом действии отмытых лимфоцитов крови больных СКВ и склеродермией (СКЛ) на человеческую эмбриональную культуру трипсинизированных клеток почечного эпителия и фибробластов соединительной ткани. Культура фибробластов разрушалась лимфоцитами больных СКВ и СКЛ, почечного эпителия – только больных СКВ; лимфоциты других больных и контрольных лиц этого эффекта не давали. Аутоантитела к ДНК больных СКВ обнаруживали меньший параллелизм с клиникой и LE-клеточным феноменом. Аналогичная работа американских авторов была опубликована лишь 7 лет спустя. Впервые в клинике Е. М. Тареева были смоделированы аутоиммунные процессы при СКВ. Е. М. Тареев, В. В. Сура, Т. Г. Траянова, И. А. Комиссарова изучали патологию, возникшую при внутрибрюшинном введении крысам полного стимулятора типа Фрейнда, в котором туберкулезные микобактерии были заменены вакциной БЦЖ. Обнаруженный цитопатический эффект лимфоцитов в культуре ткани при экспериментальном аутоиммунном заболевании позволил авторам предположить существенное значение лимфоцитов и в патогенезе аутоиммунных заболеваний человека. Е. М. Тареев и его сотрудники использовали эти предположения для изучения цитопатического эффекта лимфоцитов при системной волчанке. Полученные экспериментальные и клинические данные дали возможность авторам "говорить о роли иммунокомпетентных клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Взгляд на адьюванты как своего рода пусковые механизмы аутоиммунного процесса представляется обоснованным. Можно полагать, что адьювантоподобное действие в определенных условиях могут оказать многие факторы – инфекции, вакцинации, лекарства" [16, с. 11]. В дальнейшем сотрудники кафедры Е. М. Тареева обобщили исследования цитопатического действия на культуру клеток соединительной ткани и почечного эпителия лимфоцитов двух групп больных: СКВ и брайтовым

нефритом. Полученные результаты позволили сделать вывод о "выраженности клеточной гиперчувствительности у больных люпус-нефритом, частоте положительных ответов на антигены соединительнотканые, ядерные и почечные, в отличие от сенсibilизации лишь к антигенам, родственными пораженному "шоковому" органу у больных брайтовым нефритом, преимущественный ответ на почечные антигены" [11, с. 30]. Эти данные представляли огромный интерес для практической медицины, так как Е. М. Тареевым и его учениками была обнаружена четкая корреляция указанных тестов со степенью активности почечного процесса у больных люпус-нефритом и брайтовым нефритом.

Несомненным вкладом в исследование проблем СКВ следует считать клиническое описание и глубокое изучение школой Е. М. Тареева поражений различных органов при этом заболевании. На большом числе наблюдений Е. М. Тареев и его сотрудники показали, что при СКВ поражается мышца сердца, развивается перикардит, а эндокардит отличается значительной обратимостью. Е. М. Тареев, В. А. Насонова (1964), В. С. Аграненко (1966), Н. Г. Гусева (1967) описали недостаточность митрального клапана как следствие эндокардита у больных СКВ, уточнили диагностические признаки волчаночных повреждений сердца [13]. По данным клиники Е. М. Тареева волчаночный порок сердца чаще выявлялся у больных с острым по началу, непрерывно рецидивирующим течением СКВ, длительно леченых ГК. "Волчаночным порокам, еще более чем склеродермическим и ревматоидным, свойственна "доброкачественность" течения, что обусловлено самим характером процесса" [15, с. 9]. "На значительном числе больных СКВ не было отмечено сочетания с ревматическим поражением сердца, что подкрепляет положение о самостоятельности отдельных нозологических форм, объединяемых в настоящее время в группу коллагенозов", – отмечал Е. М. Тареев в своем выступлении на Всесоюзной ревматологической конференции (Москва, 1961) [7, с. 43]. Под руководством Е. М. Тареева Л. И. Несговорова (1965) в клинике Института ревматологии изучала суставной синдром при СКВ. Было показано, что суставно-сухожильно-мышечный синдром не только один из наиболее ранних, но и наиболее стойкий, а иногда и единственный признак СКВ. Клиника поражения почек при СКВ впервые в нашей стране была описана сотрудницей Е. М. Тареева О. М. Виноградовой в 1958 г. Из 50 больных СКВ О. М. Виноградова обнаружила у 47 больных стойкие изменения почек в виде очагового или диффузного нефрита. Позже Е. М. Тареевым было показано значение поражения почек в прогнозе системной волчанки. Поражение почек, по мнению дочери и ученицы Евгения Михайловича – Ирины Евгеньевны Тареевой: "имеет наибольшее значение среди всех волчаночных висцеритов, что объясняется как частотой нефропатий, так и их рефрактерностью к терапии. Присоединение почечного поражения говорит о напряженности иммунологических процессов" [17, с. 595]. Поэтому в 60-е годы к почечной патологии было привлечено большое внимание. Ученики Е. М. Тареева – В. В. Сура и И. Е. Тареева – изучили клинику и диагностику волчаночной нефропатии и особенно нефротического синдрома при СКВ [3]. В крупном руководстве по нефрологии под редакцией Е. М. Тареева, вышедшего в 1972 г. [10], дается детальная характеристика поражения почек при СКВ на основе изучения 200 больных волчаночным нефритом, наблюдавшихся на протяжении 1957 – 1970 гг. в клинике терапии и профессиональных заболеваний I ММИ им. И. М. Сеченова. Е. М. Тареев и его сотрудники выделили три основных клинических варианта волчаночного нефрита: латентный нефрит, хронический гломерулонефрит с выраженным мочевым синдромом и хронический нефрит нефротического типа; описали определенные клинико-лабораторные особенности, которые позволяют заподозрить именно волчаночную природу нефротического синдрома. По мнению авторов: "Проявление нефропатии при СКВ ухудшает прогноз болезни, отражая высокую активность волчаночного процесса" [10, с. 614]. Ученицы Е. М. Тареева З. Г. Апросина и И. Е. Тареева провели пер-

вые в нашей стране наблюдения люпоидного гепатита, а О. М. Виноградова и М. А. Потекаева описали люпоидную реакцию с наличием волчаночных клеток при туберкулезе. По материалам изучения клиники висцеритов, а также по другим вопросам патологии СКВ под руководством Е. М. Тареева (О. М. Виноградова, П. А. Спасская, В. С. Моисеев, Л. И. Несговорова, В. С. Аграненко, И. А. Борисов, И. М. Кутырина, Н. Н. Прозоровская, Р. Г. Филимонова, В. А. Насонова, В. В. Сура, И. Е. Тареева, Т. Г. Траянова) были защищены целый ряд кандидатских и докторских диссертаций. Причем кандидатская диссертация О. М. Виноградовой "Системная красная волчанка в клинике внутренних болезней" (1958) была первым исследованием такого уровня по данной проблеме в нашей стране. В 1972 году В. А. Насонова опубликовала монографию "Системная красная волчанка" и в дальнейшем продолжила глубокое изучение СКВ, фактически возглавив данное направление в отечественной клинической медицине. Среди важнейших публикаций по проблеме СКВ следует назвать монографию Е. М. Тареева, написанную при участии О. М. Виноградовой, В. А. Насоновой и Н. Г. Гусевой, "Коллагенозы" (1965), где обобщен огромный теоретический и клинический материал по вопросам системных заболеваний соединительной ткани, причем раздел, посвященный СКВ, занимает почти половину книги.

Отдельно необходимо сказать об успехах в области лечения и профилактики СКВ, заложенных клинической школой Е. М. Тареева. По мнению В. А. Насоновой: "Если за прошедшие годы удалось существенно изменить прогноз больных, страдающих системной волчанкой, то в этом и его заслуга (Е. М. Тареева)" [2, с. 13]. С начала 60-х годов для лечения СКВ, в том числе и волчаночных нефритов, стали применять высокие дозы ГК. В одной из первых публикаций по вопросу терапии СКВ Е. М. Тареев и В. А. Насонова продемонстрировали эффективность лечения ГК волчаночной лихорадки, трофических изменений кожи, серозитов, пневмонита, кардита, в то же время обращая внимание на то, что: "Из висцеральных поражений наиболее

устойчиво к гормональной терапии поражение почек, иногда даже ухудшающееся от такого лечения" [12, с. 10]. Е. М. Тареев, высоко оценивая роль ГК при СКВ, обращал внимание на сложность лечения ими, говоря о необходимости пройти между Сциллой и Харибдой, т.е. подавить активность болезни и в то же время избежать осложнений [8]. Е. М. Тареев обратил внимание на отсутствие действия ГК на этиологию болезни, быстро возникающую зависимость от определенной дозы гормона, высокий риск побочных реакций. "В период генерализации волчанки с присоединением все новых активных висцеритов гормоны являются единственно надежным методом. Как правило, однако, гормональная терапия, к сожалению, лишь подавляет на какой-то срок некоторые общие симптомы... Больные "прикованы" к постели и гормонам. Назначение таким больным высоких доз гормонов является своего рода "терапией отчаяния" [12, с. 10]. Е. М. Тареев призывал к комплексному лечению СКВ с умелым чередованием препаратов, поскольку изолированная стероидная терапия при коллагенозах является симптоматической, а противомикробная терапия показана только при сопутствующей вторичной инфекции. В дальнейшем в клинике Института ревматологии, развившей идеи академии Е. М. Тареева, были разработаны схемы лечения острой и хронической форм СКВ, изучены особенности комплексной терапии больных с преимущественным поражением почек, центральной нервной системы, суставов, внедрены принципы интенсивного лечения, профилактики обострений и системы диспансерного наблюдения за больными СКВ различных возрастных групп.

Таким образом, успешное изучение Е. М. Тареевым и его учениками проблем СКВ стало важнейшей вехой на трудном пути борьбы с этим редким, до сих пор до конца не понятным недугом. Достижения в изучении этиологии, патогенеза, иммунологических проблем, диагностики, лечения и профилактики СКВ в нашей стране неразрывно связаны с именем Е. М. Тареева и его школой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Рус. мед. жур., 2001, 23, 1031 - 1032.
2. Насонова В. А. Е. М. Тареев (К 100-летию со дня рождения). Вестник Росс. АМН, 1995, 5, 11-14.
3. Сура В. В., Тареев И. Е., Энгельгардт Т. И. Нефротический синдром при системной красной волчанке. Тер. архив, 1966, 8, 95 - 101.
4. Тареев Е. М. Переходные формы так называемых коллагенозов. Сов. мед., 1958, 9, 15 - 20.
5. Тареев Е. М. Проблема коллагенозов в терапевтической клинике. Труды I Всеросс. съезда терап., М., Медгиз; 1960, 225 - 234.
6. Тареев Е. М. Заключительное слово докладчика. Труды I Всеросс. съезда терап. М., Медгиз; 1960, 287 - 289.
7. Тареев Е. М. Особенности кардита при так называемых больших коллагенозах по сравнению с кардитом ревматическим. Вопр. ревматизма, 1961, 2, 39 - 44.
8. Тареев Е. М. Современные представления о лечении больных коллагенозами. Врачеб. дело, 1965, 8, 80 - 86.
9. Тареев Е. М. Спорные вопросы учения о коллагенозах. Клинич. мед., 1968, 10, 3 - 9.
10. Тареев Е. М. (ред.) Основы нефрологии. М., Медицина, 1972, т. 2.
11. Тареев Е. М. Эволюция учения о коллагенозах в клиническом аспекте. Актовая речь, 1975.
12. Тареев Е. М., Насонова В. А. Место стероидных гормонов в комплексном лечении так называемых больших коллагенозов. Сов. мед., 1960, 12, 3 - 12.
13. Тареев Е. М., Насонова В. А. Клиника и течение системной красной волчанки. Вопр. ревматизма, 1964, 3, 3 - 7.
14. Тареев Е. М., Виноградова О. М., Насонова В. А. Системная красная волчанка. В кн.: Тареев Е. М., Виноградова О. М., Насонова В. А., Гусева Н. Г. Коллагенозы. М., Медицина, 1965.
15. Тареев Е. М., Гусева Н. Г. Пороки сердца при коллагенозах. Сов. мед., 1967, 4, 3 - 9.
16. Тареев Е. М., Сура В. В., Траянова Т. Г., Комиссарова И. А. Моделирование аутоиммунных процессов и некоторые вопросы патогенеза системной волчанки. Сов. мед., 1969, 9, 5 - 11.
17. Тареев И. Е. Поражение почек при системной красной волчанке В кн.: Тареев Е. М. (ред.) Основы нефрологии. М., Медицина; 1972, т. 2, 595 - 634.
18. Траянова Т. Г., Сура В. В., Свет-Молдавский Г. Я. Действие лимфоцитов больных системной красной волчанкой на клетки культуры тканей человека. Тер. архив, 1966, 3, 101 - 105.
19. Baer G., Klemperer P., Shifrin A. Diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. Trans. Ass. Amer. Physn., 1935, 50, 139 - 153.
20. Hargraves M. M., Richmond H., Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and LE cell. Proc. Mayo Clin., 1948, 23, 25 - 34.
21. Hench P. S., Kendall B. C., Slocumb C. H. Effect of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. Arch. Intern. Med., 1950, 85, 545 - 560.
22. Kaposi M. K. Neue Beitrage zur Kenntnis des Lupus erythematosus. Arch. Derm., 1872, 4, 36 - 43.
23. Klemperer P., Pollack A. D., Baehr G. Diffuse collagen disease. Arch. Path., 1941, 32, 569 - 591.
24. Libman E., Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and systemic lupus erythematosus. Arch. Int. Med., 1924, 33, 701 - 712.

От Редакции

Вклад Е.М.Тареева в изучение СКВ является бесспорным. К данным, представленным автором, можно было бы добавить сведения о работе Е.М.Тареева в Институте ревматологии АМН, где фактически с его основания он руководил отделением "пограничных форм" (Приказ МЗ РСФСР от 30.06.1958г.). Первыми сотрудниками этого отделения были В.А.Насонова, Л.И.Несговорова, Н.Г.Гусева и М.М.Иванова, о работах которых упоминает в своей статье В.М. Остапенко.

Сегодня, когда в зарубежной литературе широко об-

суждается проблема акселерации атеросклероза при СКВ и других аутоиммунных заболеваниях [3] было бы несправедливо не упомянуть о работе, которая выполнялась тоже под руководством Евгения Михайловича в 1961-1963 годы, а именно "Липиды крови и влияние на них стероидной терапии при некоторых коллагеновых заболеваниях" [1, 2], т.е. Е.М.Тареев еще много лет назад поднял проблему, которая стала интенсивно изучаться в мире с конца 90-х годов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С. Липиды крови и влияние на них стероидной терапии при некоторых коллагеновых заболеваниях, Автореф. к.м.н., М., 1964, 16 с.
2. Алекберова З.С., Насонова В.А. Липидный обмен при длительном лечении кортикостероидами больных коллагенозами. Сов. мед., 1967, 10, 32-36.
3. Shoenfeld J., Harats D., Wich G., Atherosclerosis and autoimmunity, Elsevier, 2001, 370.

ИСКУССТВО И РЕВМАТОЛОГИЯ

ПОСЛЕДНИЕ МАЗКИ ОГЮСТА РЕНУАРА

Л.И.Дворецкий
ММА им. И.М.Сеченова, Москва



В один из летних дней 1919 года парижский Лувр был открыт по распоряжению директора Департамента изящных искусств только для одного посетителя. Его медленно провозили по залам в инвалидном кресле, поскольку сам он уже несколько лет не мог самостоятельно передвигаться из-за тяжелой болезни суставов. Он был чрезвычайно худ, а кисти его рук выглядели сильно обезображенными вследствие значительной деформации. Неожиданно посетитель попросил задержаться перед одной из картин и сказал сопровождавшему его другу с удовлетворением и торжеством: "Наконец я увидел ее выставленной". Эта картина, привлекавшая внимание посетителя Лувра, называлась "Брак в Кане", принадлежала кисти Паоло Веронезе, а тем единственным в тот день посетителем Лувра был Пьер Огюст Ренуар, признанный мэтр французской живописи, один из великих художников-импрессионистов. Это посещение Парижа художником, давно уже жившим на южном берегу Франции, оказалось последним. И хотя жить Ренуару оставалось всего несколько месяцев, а писать картины доставляло ему все большие физические страдания, он не собирался выпускать кисть из своих скрюченных болезненно рук.

Отсчет тяжелой болезни Ренуара начинается с 1897 года. В дождливый летний день того года 55-летний художник сломал руку, упав на камни с велосипеда, на котором любил развезать в поисках сюжетов для своих произведе-

ний. Ренуару была наложена гипсовая повязка, и какое-то время он вынужден был писать левой рукой, просив свою жену помогать ему в работе над картинами. Локализация перелома точно неизвестна, однако, судя по свидетельству сына художника о том, что гипсовая повязка была снята через 40 дней и о последующем упоминании о "вновь появившейся боли в правом плече", это могла быть плечевая кость. После снятия гипсовой повязки и заключения врачей об отличном сращении перелома, Ренуар снова начинает писать двумя руками, считая инцидент с переломом исчерпанным. Но у всякой болезни существуют свои закономерности развития, неподвластные человеку. Так и случилось с художником. Травма лишь способствовала манифестации суставного заболевания.

В канун рождества 1897 года Ренуар с семьей отправляется на новогоднюю елку в замок Манэ, где встречается со многими своими приятелями-художниками. Там он вновь ощущает незначительную боль в правом плече, напоминающую о недавней травме, что вызывает у него некоторую настороженность. А тут еще Эдгар Дега начинает ему рассказывать о страшных случаях ревматизма, который возникает, якобы, после переломов. Осматривавший Ренуара доктор Журниак, по-видимому, на основании имеющихся признаков, предполагает у него артрит, назначает антипирин и заявляет, что медицина считает артриты совершенно неизведанной областью. Предсказания врача, к несчастью, сбываются. Через год, в конце декабря 1898 года, у Ренуара возникает новый приступ острого артрита, проявляющийся сильнейшими болями в суставах и практически полной обездвиженностью правой руки. Несколько дней он не прикасается к кисти. С этого времени болезнь начинает прогрессировать и больше уже не отступает.

В 1902 году, как пишет сын художника Жан, "...стала заметнее частичная атрофия нерва левого глаза. Это был результат простуды, схваченной уже давно во время работы над каким-то пейзажем. Ревматизм увеличил частичный паралич. За несколько месяцев лицо Ренуара приобрело ту неподвижность, которая смущала тех, кто его видел впервые. Нужно признаться, что все мы очень скоро привыкли к новому облику Ренуара. Мы совершенно забывали про недуг. О нем напоминали только все более учащающиеся и теперь более острые болезненные приступы". Скорее всего, под частичной атрофией нерва левого глаза следует понимать невропатию лицевого нерва, по-видимому, не имеющую отношения к суставному заболеванию, поскольку дальнейшее течение болезни исключало системные (внесуставные) его проявления. И все-таки основной проблемой у художника остается суставной синдром, обозначаемый сыном общепринятым в то время термином "ревматизм". Однако уже в то время врачи выделяли отдельно заболевания суставов, не связанные с ревматизмом, характеризующиеся хроническим прогрессирующим течением с постепенным развитием деформации суставов и нарушением их функций. В последующем подобное заболевание обозначалось в англосаксонской литературе как ревматоидный артрит, в немецкой - первичный хронический полиартрит, во французской - хронический эволютивный полиартрит. Заболевание имело неуклонно прогрессирующий характер и неизбежно приводило к инвалидизации больных. Именно такое течение заболевания наблюдалось у Ренуара. Лечение было симптоматическим. Только более чем через 30 лет, в 1948 году,

американец Hensch впервые произведет инъекцию кортизона больному ревматоидным артритом с разительным эффектом, что дало надежду многим несчастным пациентам, однако Ренуару не довелось дожидаться этих "спасительных" инъекций.

А пока Ренуар постоянно принимает антипирин, старается делать стоившие больших усилий упражнения с полотенцем, но все это не приносит никакой пользы. Скованность в суставах не проходит почти полдня. Чтобы пройти несколько сот метров от дома до мастерской, он вынужден иногда опираться даже на две палки. Многочисленные врачи, осматривавшие Ренуара, только недоумевающе качают головой и заявляют, что наука ничего не знает об этой форме болезни суставов.

Ренуару становится все тяжелее и тяжелее. Каждое последующее обострение сильнее ограничивает ту минимальную двигательную активность, которая еще остается у художника. Он испытывает неопределимые трудности и боли при передвижении, которое становится для него настоящей пыткой. Художник возлагает большие надежды на лечение в одном из французских курортов Бурбон-ле-Бэн в 1904 году. С трудом погружается он в ванну и с не меньшим трудом вылезает из нее. Но все тщетно. После проведенного курса лечения он не отмечает ни малейшего облегчения и возвращается домой уже не с палками, а на костылях. В том же году в Осеннем салоне проходит выставка его произведений с таким успехом, что художник на короткое время забывает о своем недуге.

Пока его руки не были деформированы, он чистил грушу, держа ее на вилке в левой руке, а правой снимал ножом тонкую кожицу. Ренуар боролся за сохранение своих рук. "Ведь пишешь руками" - часто повторял он. А теперь пальцы плохо слушаются Ренуара и не могут, как раньше, ухватить мячики, которыми художник научился жонглировать для поддержания функции кистей. Постепенно развивавшаяся деформация нарушает функцию столь необходимых для живописца суставов рук. И к этому надо было как-то приспосабливаться. Его мазок становится все шире, что, казалось бы, противоречило его стилю. Сковавшая руки Ренуара болезнь невольно вынуждает его раскрывать в себе другие, сокровенные, глубоко запрятанные эмоции и способы их выражения на холсте. Как писал один из биографов художника Анри Перрюшо, "...под его кистью женщины, дети, цветы и листья отныне все больше сливаются в единую трепетную массу, сверкающую, будто охваченную единым вселенским пожаром".

После одного из самых тяжелых обострений, утратив возможность жонглировать мячиком и уже с сильно деформированными руками, Ренуар приступает к написанию портрета Миссии Гобебска - одной из красивейших и ярчайших женщин Парижа того времени, окруженной многими великими французами. Одним из ее мужей был знаменитый французский врач Жан Шарко, а в последующем она стала женой художника-пуантилиста Ж.Сера. Миссия Гобебска и ее муж приглашают Ренуара в театр на одно из представлений Русского балета Сергея Дягилева. Но войдя в театр и оказавшись перед большой лестницей Гранд Опера, Ренуар с грустью останавливается, понимая, что переоценил свои возможности. Ему никак не подняться по этой великолепной, но непреодолимой теперь для него лестнице. А он ведь так хотел увидеть "Петрушку" И.Стравинского в постановке Сергея Дягилева. И вдруг муж Миссии Гобебски подхватывает Ренуара на руки и торжественно проносит художника в ложу, не обращая внимания на удивленные взгляды окружающих. Один из свидетелей так описывает это событие: *"Несколько лет назад на спектакле Русского балета я вдруг увидел в ложе старика в пальто и в кепке, низко нахлбученной на голову. Вокруг странного гостя хлопотали женщины в бальных платьях, точно придворные дамы вокруг короля. Я взял лорнет: это был Ренуар в обществе Миссии".* А сам Ренуар, казалось, даже не замечал обращенных к нему лорнетов и, как дитя, восхищался тем, что видел на сцене.

Но вот у Ренуара наступает, пожалуй, самый трагический для художника момент. Он не может держать кисть, но все-таки не хочет с ней расставаться. Поскольку из-за дряблости и истончения кожи прикосновение древка кисти вызывает боль, ему обматывают пальцы полотняными бинтами и между большим и указательным пальцами просовывают кисть. Обросшие легендами рассказы о том, что будто бы кисть привязывали к рукам художника, не соответствуют действительности и опровергаются как его детьми, так и друзьями. Рука уже не сжимает кисть, а словно цепляется за нее. И будет цепляться до последнего вздоха. Ведь руки художника, несмотря на обезобразивший их болезненный процесс, совсем не дрожат, а глаза остаются зоркими и верными. Он без труда накладывает на полотно точкуку белил величиной с булавочную головку, намереваясь обозначить отсвет в зрачке натурщицы. Окружающих Ренуара немало удивляет, с какой ловкостью и уверенностью он орудует своей искаленной рукой.

Торговец картинами и друг художника Воллар так описывает приготовления Ренуара перед написанием его портрета в 1915 году: *"Медицина (так художник называл сиделку - Л.Д.) готовяла палитру. Ренуар называл краски, она выжимала тубы. Когда палитра была готова и сиделка принялась вставлять кисть между пальцами Ренуара, он заметил: "Вы потеряли мой "большой палец" (повязку из свернутой материи, в которую вставляли большой палец художника). Я уже оплакивал мой портрет, но "Медицина" нашла "большой палец" в кармане своего передника. Ренуар "атакует" свой холст, как кажется, без предварительного распределения композиции. Даже своими окостеневшими пальцами ему удается как прежде сделать голову за один сеанс. Я не мог оторвать глаз от руки, которой он писал. Ренуар это заметил "Вот Вы отлично видите, Воллар, что вовсе и не нужны руки, чтобы писать".*

В попытках улучшить подвижность суставов Ренуару проводится несколько мелких хирургических операций, о чем свидетельствует сам художник в письме другу: *"Меня снова царапал хирург. Еще одна операция состоится через неделю, за ней последует еще одна и еще. Не знаю, когда я смогу наконец сидеть, я уже начинаю отчаиваться, все только одни отсрочки. Сегодня вечером хирург сказал, что надо подождать еще несколько недель. По правде говоря, нет ни малейшего улучшения, и я лишь все больше и больше становлюсь калекой. А так аппетит у меня нормальный. Все идет хорошо".*

"Все идет хорошо". Это означает только то, что Ренуар продолжает писать картины, и что его искусство пока побеждает уготованную ему судьбой страшную болезнь. Ренуар был поглощен своим искусством, которое расцветало, несмотря на его болезнь, и может быть, как это ни парадоксально, как раз в связи с болезнью, как он сам утверждал (потому что, принужденный оставаться без движения, он не рассеивался ни на что другое и ни о чем, кроме живописи, не помышлял. Ренуар жил тем, что примирился со своей участью.

Что касается хирургических методов лечения, то, по-видимому, речь могла идти об операциях, направленных на частичное восстановление функции пораженных суставов. До второй половины XIX века основным способом мобилизации неподвижных суставов являлись операции насильственного выпрямления, при которых растягивались и разрывались непрочные внутрисуставные сращения и фиброзированные околосуставные ткани. После операции активно использовали массаж и двигательные упражнения. Полученные результаты операции заключались не столько в восстановлении движений, сколько в исправлении порочного положения конечности. В 1887 году J.Wolf предложил операцию артролиза, заключающуюся в иссечении препятствующих движениям внутрисуставных сращений без резекций суставных поверхностей. Эта операция не получила широкого применения. Позднее была разработана артропластика отдельных суставов. Основу операции составляла артропластическая или поднадкостничная резекция суставов. В 1863 году

Verneuil предложил использовать прокладку из мягких тканей между резецированными концами кости во избежание рецидива анкилоза. Во Франции эту операцию успешно применил Rochet в 1894 году. Не исключено, что именно такой вид операций производился Ренуару.

С 1912 года Ренуар вынужден пользоваться креслом и еще не подозревает, что больше ему уже никогда не суждено встать на ноги. В этом же году друзья художника решили показать его одному из лучших парижских специалистов по ревматическим заболеваниям Анри Готье. После первого осмотра врач, произведший благоприятное впечатление на художника, обещал за несколько недель поставить больного на ноги. И хотя для измученного уже немало способов лечения и обещаний вылечить Ренуара это казалось утопией, он отнесся к данному обещанию не столько скептически, сколько философски. Ему так хотелось вновь бродить по окрестностям деревни в поисках сюжетов и самому ходить вокруг холста, что художник обещал беспрекословно выполнять все предписания врача. Основные лечебные мероприятия сводились к лечебной гимнастике и укрепляющему режиму. К удивлению близких, через месяц Ренуар почувствовал себя уже лучше. Однажды лечивший его врач объявил Ренуару, что настал день, когда художник должен начать ходить. Врач приподнял Ренуара из кресла и всех поразило, что Ренуар стоит на ногах и с радостью смотрит на окружающих. И даже когда врач отпустил художника, он не упал, собрав все свои силы, сделал первый шаг, за ним второй, обошел вокруг мольберта и вернулся к своему креслу. Ситуация напоминала евангельского паралитика, который начал двигаться после того, как Христос приказал ему встать и идти. Но вдруг Ренуар, еще стоя на ногах, обратился к врачу: *"Благодарю Вас, доктор. Вы светило! Но я отказываюсь от ходьбы. Она отнимает у меня всю волю, не оставляя ничего для живописи. Если уж выбирать между ходьбой и живописью, я выбираю живопись"*. Он снова уселся в кресло с тем, чтобы больше уже никогда не встать с него.

Жизнь в Колеттах приспособилась к болезни хозяина. Утром после тяжелой ночи, изнуряющей художника болями, кухарка Луиза, сильная и крепкая женщина, умывала, одевала и усаживала его в кресло перед накрытым столом для завтрака. Несмотря на тяжелое состояние, Ренуар не признавал завтрака в постели. После завтрака художник просил относить его в мастерскую в зависимости от погоды или от того, что он писал. Он почти не пользовался мастерской в доме с большим окном на север. Ему надоедал холодный и безукоризненный свет. Он выстроил себе нечто вроде большого застекленного павильона со съемными стенами, куда со всех сторон мог проникать свет. Ренуар писал как бы на воздухе, но защищенный стеклянными рамами. Построенная им мастерская отвечала потребностям писать и на плэне, и в мастерской. Практическая неподвижность заставляет Ренуара прибегать ко многим ухищрениям, изобретая разные приспособления для писания картин. К тому же ему все больше хочется писать картины больших размеров. *"Вот теперь, когда я лишился рук и ног, мне захотелось писать крупные полотна, - признавался художник. - Перед глазами все время стоит Веронезе, "Брак в Кане..." Какая досада!"* Писать относительно большие композиции помогало ему одно из изобретений. Это было нечто вроде гусеницы из деревянных планок, прикрепленных к полотну, намотанному на двух горизонтальных барабанах длиной в полтора метра. При помощи рукоятки нижний барабан приводился в движение, а за ним двигалось и полотно, подставлявшее на высоту глаза и руки художника ту часть сюжета, над которой он работал. Большинство последних картин Ренуара было написано в этой мастерской и на таком мольберте с барабанами.

Усаживание в кресло на колесах было весьма мучительным для Ренуара из-за трудностей принаровить свое искалеченное тело к жесткому сидению, но он отказывался заменить его на более мягкое, так как первое помогало ему держаться прямо и хотя бы слегка откидываться. Натурщи-

ца располагалась на своем месте в траве. Художник распрягался - снять или поставить шпатель, задернуть или отодвинуть шторы. Пока ему готовили палитру, он едва удерживался от стонов из-за болей. Именно так Ренуар писал своих "Больших купальщиц", которых считал своей вершиной. Эту картину Ренуар написал достаточно быстро, чему помогла простая и благородная манера натурщицы Андре позировать художнику. Друзья отыскали ему эту молоденькую натурщицу, на которой впоследствии женился его сын Жан. Ее веселый нрав, доброжелательность и исходившая от нее живительная струя молодости помогли тяжело больному Ренуару запечатлеть в конце жизни на полотне одно из своих последних произведений - закатный гимн любви - купальщицы вместе с одичавшими розами местечка Колет и величественными оливами с серебристой листвой. Сыновья Ренуара после его смерти решили отдать эту картину Лувру, но руководители музея нашли ее краски несколько кричащими и сначала от нее отказались. Правда, после того как картину собрался приобрести один из музеев Филадельфии, французы все-таки передумали, и "Купальщицы" занимают теперь свое достойное место в Лувре.

В последние годы художник решает осуществить мечту, которую в свое время пробудил в его душе знаменитый скульптор Аристид Майоль. Невероятно, но Ренуар находит в себе силы делать скульптуры. *"Под этим небом хочется видеть мраморных или бронзовых Венер"*, - говорил Ренуар. Но каким же образом станет он создавать изображения из соответствующего материала? Ведь художник, по существу, лишился рук. Однако, как считал делавший заказы художникам и скульпторам и подогревавший тайное желание Ренуара все тот же Воллар, одно дело - замысел скульптуры и совсем другое - материальное исполнение. В этом могла быть доля правды. Ведь даже Роден поручал своим ученикам ваять созданные им статуэтки в увеличенном виде. Воллар приводит к Ренуару одного из учеников Майоля, каталонца Ришара Гвино. И вот Ренуар, сидя в кресле с палкой в руках, начинает руководить работой Гвино: *"Добавьте сюда глины! Еще!...Еще!... А вот здесь уберите!.."*. Быть может, если бы Ренуар сам работал с глиной, лучшего бы он не достиг. И, конечно же, его Венера, созданная как будто бы по мановению палки в изуродованных болезнью руках несчастного художника, предстает перед нами могучей, с крупными формами, утверждающей здоровье человеческой плоти. Несмотря на важную роль Ришара Гвино в создании скульптурных произведений, авторство Ренуара в этих скульптурах, как считают специалисты, бесспорно. Чтобы убедиться в этом, достаточно сравнить их со скульптурами, выполненными лично самим Гвино в совершенно ином стиле. Так или иначе, наследие Ренуара в этой области исчисляется примерно пятнадцатью вещами ("Венера", "Пращка", "Суд Париса" и др.). По странному стечению обстоятельств, в то самое время, когда Ренуар был увлечен осуществлением своих замыслов в скульптуре, к нему явился с визитом находившийся в то время на юге никто иной, как сам Огюст Роден. К сожалению, эта встреча двух гигантов прошла не самым приятным образом из-за высокомерного поведения Родена.

На последних фотографиях Ренуара, сделанных в конце его жизни, художник выглядит страшно худым. Видно, что тело его сковывалось все сильнее, кисти сильно деформированы, а руки ничего не могли ухватить. Как вспоминает его сын Жан, *"...его руки были страшно обезображены. Ревматизм деформировал суставы настолько, что большой палец был подогнут к ладони, а остальные пальцы приведены к кисти. Непривычным посетителям было трудно отвести глаза от его изуродованных рук. Казалось, им хотелось сказать: "Нет, невозможно! Такими руками нельзя писать картины - тут какая-то тайна". Тайна - это был сам Ренуар..."*

Один из торговцев картинами Рене Гимпель, посетивший Ренуара за несколько месяцев до смерти художника, так описывал свои впечатления от этой встречи: *"Передо мной был человеческий обломок. Его пересаживали из одного*

кресла в другое, сначала приподняв, затем крепко удерживая за плечи, чтобы он не рухнул. Колени его не сгибались. Он весь состоял из сплошных углов и словно был вылит из одного ку-ска, подобно всадникам из набора оловянных солдатиков. Он стоял на одной ноге, другая была закутана во что-то невероятное. Его усадили, помогли откинуться назад. Когда он садился, перед вами возникало кошмарное видение: прижав локти к телу, он поднимал руки и шевелил двумя страшными обрубками, обвязанными узкими тесемками и лентами. Пальцы отрезаны почти до самого основания, под тонкой кожей торчат концы костей. Нет! Пальцы, оказывается, у него есть, они прижаты к ладоням рук, жалких исхудалых рук, похожих на куриные лапки, когда несчастную курицу, оцепанную и обмотанную нитками, насаживают на вертел. Но я еще не видел его головы, едва выступавшей над согбенной спиной. На нем просторная высокая дорожная фуражка. Лицо бледное, худое. Седая борода с прямыми, как солома, пучками волос сбилась влево, будто под дуновением ветра. Непонятно - как она могла так сбиться в сторону? А глаза?.. Право, не знаю... Ответит ли мне хоть что-нибудь это бесформенное существо? Бывают ли у него хоть какие-то проблески сознания?"

Как видно, здесь весьма выразительно и эмоционально описана картина терминальной стадии ревматоидного артрита со значительными функциональными нарушениями многих пораженных суставов, сгибательными контрактурами пястно-фаланговых суставов, анкилозированием коленных суставов, истонченной кожей, бледностью, обусловленной, вероятно, анемией.

Но после того как Гимпель отважился произнести несколько банальных вежливых фраз, Ренуар знаком пригласил его сесть, потом сделал знак служанке, чтобы та сунула ему в рот сигарету и зажгла ее. Глаза его сверкали. "Я наделен всеми пороками и даже пишу картины", - иронично заметил художник и начал оживленную беседу с гостем.

Под конец жизни у Ренуара появляются пролежни. Делаются перевязки, раны присыпают тальком. Кроме

кисти, он уже ничего не мог держать в руке. Он даже не может сам высморкаться, из-за чего негодует на свой нос.

В ноябре 1919 года Ренуар простудился, работая в парке. Две недели он пролежал с пневмонией, которая, казалось бы, разрешилась, и художник даже начал строить новые планы о создании фонтана со скульптурной группой. В то время он писал натюрморт с яблоками, но внезапно почувствовал недомогание и озноб. Приглашенные врачи диагностировали воспаление легких. По-видимому, пневмония не полностью разрешилась или развилось осложнение. На следующие сутки у художника появилась спутанность сознания, возбуждение. Большой метался в постели, бормоча "...дайте мне мою палитру.. Вон там два бекаса (накануне один из докторов рассказывал, как на охоте он убил двух бекасов), поверните голову бекаса влево! Иначе я не смогу написать клюв".

Из письма одного из сыновей художника: "Мой отец только что перенес бронхиальное воспаление легких, длившееся 15 дней. В последние дни прошедшего месяца он, казалось, поправился и вновь принялся за работу, как вдруг 1 декабря он почувствовал себя плохо. Врач определил легочное кровоизлияние, не столь, впрочем, серьезное, как в прошлом году. Мы не ожидали такого исхода. Два последних дня он не покидал своей комнаты, но и не ложился окончательно в постель. Время от времени он повторял перешиительно: "Ну, мне крышка", но это он говорил и раньше, три года тому назад. Во вторник он лег в семь часов спокойно, выкурив перед тем папиросу. Он захотел нарисовать эскиз вазы, но под рукой не нашлось карандаша. В волнении он вдруг стал немного бредить... Бред усилился. Пришел врач. Отец метался до полуночи, но ни минуты не страдал...".

Ренуар погружался в вечную ночь. Но даже в лихорадочном бреду он продолжал мысленно писать картину, накладывая на воображаемый холст необыкновенные, только ему принадлежавшие мазки. Это были последние мазки умирающего Пьера Огюста Ренуара.

Поступила 27.12.03

ХРОНИКА

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА (По материалам 10-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам)

Т.М. Решетняк

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

10-й Международный конгресс по антифосфолипидным антителам (аФЛ) прошел с 29 сентября по 3 октября 2002 г в Италии (Сицилия, Таормина). На Конгрессе присутствовало более 400 участников из 40 стран. Конгресс начался с обсуждения наиболее актуальных тем – диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома (АФС). Специальный выпуск журнала "Lupus" (№7 за 2003 г.) посвящен Конгрессу, в котором опубликованы 17 дополнительно отобранных коротких презентаций.

Еще один аспект, обсуждавшийся на Конгрессе (кроме диагностики и терапии АФС), со слов Y. Shoenfeld, – системная природа АФС. Первоначально с 1983г. этот симптомокомплекс включал в себя триаду признаков: рецидивирующие тромбозы, венозные и/или артериальные, рецидивирующий синдром потери плода, тромбоцитопению, обычно умеренную, в сочетании с наличием в крови аФЛ. К последним относили волчаночный антикоагулянт (ВА) и/или антикардиолипиновые антитела (аКЛ). Докладчиком было подчеркнуто, что истекшие 20 лет изучения АФС характеризуются удивительными фактами, сделавшими этот синдром в своем роде уникальным в истории изучения медицины. Описанный в рамках системной красной волчанки (СКВ) как вторичный вариант примерно у 40% больных, за последние менее чем 18 лет он был охарактеризован и как первичный АФС. Этот синдром становится одной из наиболее часто встречающейся патологией человека, например, 20-30% тромбозов глубоких вен происходят из-за наличия АФС. Аутоиммунные аспекты и патогенетическая роль аФЛ документированы и ясно очерчены. Спонтанные и экспериментальные модели АФС описаны и применены для лучшего понимания патогенеза и развития новых терапевтических подходов. В настоящее время вместо двух классических аутоантител (ВА и аКЛ) синдром ассоциируется с широким спектром аутоантител: антитела к различным фосфолипидам (фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и т.д.), антипротромбиновые антитела, анти-тромбоцитарные, антиэндотелиальные, антитела к аннексину V, к окисленным липопротеинам низкой плотности, антитела к липопротеинам (а) и другим. Гипертония из-за стеноза почечной артерии; эпилептиформный синдром, хорея, мигрень, развитие деменции в результате поражения центральной нервной системы; анетодермия и ливедо как проявления вовлечения кожи; различные симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (клапанные, ишемические нарушения) – вот лишь часть полисиндромной картины АФС. Автором предложено добавить к названию синдрома слова "системный" – САФС (системный синдром Hughes') по аналогии с СКВ. Системные проявления АФС могут быть более понятными, по сравнению с подобными при СКВ, из-за повсеместного существования в организме аутоантигенов, например, негативно заряженных фосфолипидов, которые содержатся в любой клеточной мембране. Полиорганный симптомокомплекс АФС может быть объяснен наличием патогенных аутоантител с различным механизмом действия. К ним могут быть отнесены:

1. Гиперкоагуляция (инсульты, инфаркты, тромбофлебиты): увеличение секреции тканевого фактора; повышенная экспрессия молекул адгезии эндотелиальными клетками и подавление выработки простациклина
2. Гипервозбудимость нейронов (эпилепсия)
3. Антигормональный эффект (плацентарная недостаточность и гибель эмбриона)
4. Антицитокиновый эффект (интерлейкин 3) (потеря плода)
5. Индукция апоптоза (например, клетки плаценты)
6. Быстрое повышение окисленных липопротеидов низкой плотности (раннее развитие атеросклероза)
7. Активация системы комплемента (некроз плаценты)

В докладе E.N Harris., S. Pierangeli., A.E. Gharavi "АФС – неразгаданная тайна" подводились итоги изучения АФС. Было подчеркнуто, что, хотя прошло почти 2 десятилетия со времени широкого признания АФС, остается много пробелов в отношении лабораторной диагностики, изучения патогенеза, клинических проявлений и лечения. Отмечено, что, интерпретация эквивалентных лабораторных тестов у пациентов с клиническим синдромом остается проблематичной. Требуется решения вопрос, какое место в подтверждении АФС должно занимать определение антител к бета 2 гликопротеину I (анти- β -ГП1), суммарных аФЛ или IgA аКЛ.

Авторы подчеркнули, что значительное внимание в отношении патогенеза до настоящего времени было уделено взаимодействию аФЛ с эндотелиальными клетками, а важность активации тромбоцитов, ингибции протеина С или связи антител с окисленными липопротеидами не были оценены полностью. Нет ответа на целый ряд вопросов: почему у некоторых пациентов развиваются множественные тромбозы различных локализаций, как, например, при катастрофическом АФС. Границы клинических проявлений требуют более точного определения. Подчеркнуто, что механизм тромбозов при АФС включает распознавание аФЛ антигена на клеточной поверхности (таких как эндотелиальные клетки – ЭК), приводящее к трансдукции сигнала и изменению клеточной активности. Активация клеток может проявляться продукцией молекул адгезии ЭК и усилением прокоагулянтной активности (эксперессия тканевого фактора) на моноцитах или ЭК. В своем докладе авторы привели обзорные данные о влиянии аФЛ на ЭК с акцентом на экспрессию молекул адгезии и тканевого фактора. Эти данные могут помочь в разработке новых альтернативных методов лечения, кроме применения варфарина, побочные действия которого известны. Внимание исследователей привлекают статины, которые обладают противовоспалительным, антикоагулянтным, антипролиферативным и иммунорегуляторным действием. Снижение смертности и заболеваемости при применении статинов для профилактики кардиоваскулярных нарушений при коронарной болезни сердца и инсультах нельзя полностью объяснить

снижением уровня холестерина крови. Другие механизмы действия статинов включают уменьшение экспрессии молекул адгезии на моноцитах и взаимодействия лейкоцит-эндотелиальная клетка, ингибицию функции тромбоцитов и экспрессии тканевого фактора мононуклеарами, снижение выработки ЭК воспалительных цитокинов, снижение фибринолитической активности крови и иммуномодуляцию за счет экспрессии антигена II класса главного комплекса гистосовместности. Необходимо понять значение таких проявлений, как сетчатое ливедо или хорея, для предсказания будущего тромбоза или потери беременности и соответствующего лечения этих пациентов. Неразрешенным остался вопрос о необходимости лечения больных с высокими позитивными уровнями аФЛ без тромбоза в анамнезе. Какой препарат должен быть применен в подобных ситуациях и в каких дозах? Каким образом следует вести пациентов, у которых, несмотря на адекватную терапию варфарином, развиваются рецидивирующие тромбозы? Какова истинная эффективность терапии внутривенным иммуноглобулином для профилактики потерь беременности, связанных с АФС? Затронутые авторами вопросы являются актуальными, так как их решение важно для понимания и лечения этого необычного заболевания.

Специальная секция 30 сентября была посвящена катастрофическому антифосфолипидному синдрому (КАФС). Во вступительном слове председатель секции J.C. Piette (Франция) предложил в честь автора, впервые описавшего этот вариант АФС, называть его синдромом Asherson. От группы авторов R.A.Asherson изложил международное согласительное утверждение по классификации КАФС. Было подчеркнуто, что термин КАФС использован для определения формы АФС, развивающейся в сжатые сроки с формированием полиорганной недостаточности. Больные с КАФС имеют общие проявления: а) клинические симптомы полиорганного поражения за короткий период времени; б) гистологические признаки окклюзии многих мелких сосудов (в редких случаях крупных); в) лабораторное подтверждение наличия аФЛ, обычно в высоких уровнях. В большинстве случаев развития КАФС триггерами являются инфекции. КАФС довольно редкое осложнение, имеет место примерно у 1% больных АФС и, несмотря на проводимую терапию, в 50% случаев заканчивается смертельным исходом. Автором были представлены предварительные классификационные критерии КАФС (табл. 1).

Согласно приведенным классификационным критериям, достоверный КАФС в ранее описанных в литературе случаях мог быть диагностирован у 51% больных и у 35% - вероятный КАФС. Был приведен последовательный алгоритм диагностики КАФС (рис. 1).

Несмотря на отсутствие оптимальных схем терапии КАФС, R.A.Asherson доложил основные направления, разработанные группой авторов. Эта тактика включает три четко очерченных пункта: а) лечение любого сопутствующего фактора (например, при инфекциях - антибиотики, при некрозе - ампутация любого некротического органа); б) высокая осведомленность о больных с АФС, которым предстоит оперативное вмешательство или инвазивные процедуры; в) предотвращение и лечение текущих тромбоцических осложнений и подавление чрезвычайного цитокинового "шторма" (рис. 2). Анализ сопутствующих факторов КАФС у 80 больных, представленных в литературе ранее, показал, что 35% приходилось на инфекции, 13% - на хирургические и инвазивные вмешательства, по 8% - на прекращение терапии антикоагулянтами/низкие показатели МНО и неопластические заболевания, 6% - на патологию беременности, 5% - на вспышку СКВ, 3% - на прием оральных контрацептивов. У 35% больных сопутствующий фактор не был идентифицирован.

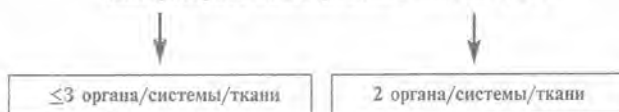
Проблеме диагностики и лечения КАФС были посвящены и стендовые доклады, в которых авторы приводили описания случаев с этим тяжелым вариантом АФС. Н. Amital и соавт. (Израиль) в докладе "Ампутация ноги - возможная терапевтическая роль при КАФС" привели ана-

Рисунок 1

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АФС

Очевидность вовлечения органов, систем и/или тканей и Одновременное развитие проявлений, указывающих на полиорганное поражение, или в промежутке времени менее 1 недели* и

Лабораторное подтверждение наличия аФЛ**



Морфологическое подтверждение окклюзии малых сосудов



Примечание: При наличии поражения более 3 органов/систем/тканей и морфологического подтверждения окклюзии малых сосудов вероятный КАФС следует диагностировать: *если развитие третьего эпизода окклюзии имеет место в течение более недели и менее месяца, несмотря на терапию антикоагулянтами, ** если наличие аФЛ в крови, по крайней мере, в последние 6 нед не могло быть подтверждено из-за смерти больного, никогда не обследованного на аФЛ ранее до развития КАФС.

Таблица 1

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Признаки:

1. Очевидность вовлечения трех или более органов, систем и/или тканей*
2. Развитие полиорганных проявлений одновременно или в период менее недели
3. Подтверждение морфологически окклюзии сосудов, по крайней мере, одного органа или ткани**
4. Серологическое подтверждение наличия антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта или антикардиолипидных антител)***

Определенный катастрофический АФС

- Наличие всех 4-х признаков

Вероятный катастрофический АФС

- Все 4 признака, однако вовлечены только 2 органа, системы и/или ткани
- Все 4 признака, за исключением отсутствия серологического исследования, по крайней мере, 6 недель тому назад из-за смерти больного, который никогда не исследован на наличие в крови аФЛ до развития КАФС
- 1,2 и 4 признака
- 1,3 и 4 признака и развитие третьего случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию

Примечание: *Обычно клиническая очевидность окклюзии сосудов подтверждается инструментально, когда это возможно. Вовлечение почек определяется повышением уровня креатинина крови на 50%, артериальная гипертензия (>180/100 мм рт ст и/или протеинурия более 0,5 г/сут.)

**Морфологическое подтверждение наличия тромба мелких сосудов может быть представлено наряду с сосуществованием признаков васкулита

***Если у больного ранее не верифицировался АФС, лабораторное подтверждение должно быть представлено наличием аФЛ в двух исследованиях с промежутком времени не менее 6 нед (не обязательно во время тромбоза).

Рис. 2

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ КАТАСТРОФИЧЕСКОГО АФС



Примечание: *Принимая во внимание исключение других ангиопатических синдромов (главным образом, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и гепарин-индуцированную тромбоцитопению).

** Плазмаферез с возмещением свежесамозамороженной плазмы и особенно показан при выявлении шистотом (фрагментированных эритроцитов).

Из 4 случаев: 1 женщины и 3 мужчин в возрасте 49, 56, 47 и 52 лет соответственно. Только у одного больного (мужчины 52 лет) начало заболевания ассоциировалось с развитием КАФС, у остальных длительность АФС составила 16, 15 лет и один год. У всех четырех пациентов с КАФС после острой окклюзии сосудов ног развилась тяжелая инфекция нижних конечностей, рефрактерная к антибактериальной, иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии. На фоне лихорадки у троих больных выявлялись признаки поражения почек с развитием почечной недостаточности; из-за тромбозов легочной артерии имелись признаки дыхательной недостаточности; у одного больного - асептический менингит, у другого - левосторонний гемипарез из-за сосудистых окклюзий в церебральных артериях. Два пациента, которые подверглись билиateralной ампутации по поводу тяжелой инфекции нижних конечностей, выжили после КАФС, в то время как два неоперированных больных скончались во время госпитализации. Авторы подчеркнули запусковую роль инфекции в развитии КАФС. Устранение по жизненным показаниям очагов инфекции, резистентных к проводимой терапии, по их мнению, может радикально улучшить прогноз и исход заболевания у подобных больных.

Доклад D. Erkan и соавт. был посвящен анализу результатов длительного наблюдения за выжившими больными, которые перенесли КАФС. Особый интерес представляло лечение, назначенное пациентам после катастрофического эпизода, и то, имели ли пациенты дальнейшие эпизоды тромбозов и повторное развитие КАФС. Связавшись с авторами описаний случаев КАФС, докладчики узнали, что 63 из 130 пациентов (48%) умерли непосредственно в период их описания. Далее им удалось дополнительно получить сведения о 53 из 67 оставшихся больных (78%). У 19% из них, несмотря на проводимую терапию, в сроки от 4 до 19 лет вновь проявились симптомы АФС. 13% больных умерли в процессе дальнейшего наблюдения: 3 - скоропостижно из-за полиорганного повреждения; 1 - в результате миелофиброза через 15 лет после первого случая КАФС; 1 - через 4 года в результате тромботического осложнения во время операции; 1 - в результате легочного кровоизлияния/инфаркта через 7 лет и 1 - от пневмонии через 1 год после первых проявлений КАФС.

Функциональные нарушения после перенесенного случая КАФС имели 15% больных: 3 пациента - тяжелую сердечную недостаточность; 2 - терминальную стадию почечной недостаточности, требующую проведения гемодиализа, 1 - тяжелые нарушения ритма сердца; 1 - хроническую почечную недостаточность; у 1 больного сохранялись нарушения походки и зрения.

C. Noronha и соавт. (Португалия) представили в стендовом сообщении "СКВ и АФС: иногда катастрофическая комбинация" описание 19-летней больной, у которой через 3 года от начала заболевания на фоне удовлетворительного состояния развился флеботромбоз бедренной и подколенной вены. В дебюте заболевания, кроме иммунологических признаков СКВ, выявлялись повышенные уровни IgG-аКЛ и антитела β -2 гликопротеину I. В последующем на ЭхоКГ обнаружена выраженная митральная и умеренная трикуспидальная недостаточность, что явилось причиной развития тяжелой сердечной недостаточности. Кроме того, в течение последующих 4 месяцев обострения заболевания появились симптомы поражения почек, и был диагностирован активный диффузный пролиферативный гломерулонефрит. Приведенный случай, по мнению авторов, продемонстрировал сложность ведения больных СКВ с вторичным АФС при вовлечении многих органов и необходимость мультидисциплинарного подхода. Авторы подчеркнули роль АФС в развитии поражения клапанов сердца.

Несколько заседаний Конгресса были посвящены патогенетическим аспектам АФС. J.E. Salmon и соавт. (США) в механизме потери плода привели данные об активации комплемента как необходимом процессе для аФЛ индуцированного повреждения ткани. На мышинных моделях АФС, где одним беременным мышам вводился человеческий IgG, содержащий аФЛ, а другим - человеческий IgG без аФЛ, обнаружили подавление *in vivo* каскада комплемента, используя Crry-Ig ингибитор конвертазы компонента комплемента C3, который блокирует оба пути (классический и альтернативный) активации комплемента компонентом C3. У мышей, которым вводился человеческий IgG, содержащий аФЛ, исследование децидуальной оболочки на 8 сутки беременности выявило признаки фокального некроза, апоптоза, инфильтраты полиморфных нуклеаров и интенсивное отложение C3. Морфологические изменения децидуальной оболочки у мышей, которым вводился человеческий IgG без аФЛ, были минимальными. Введение мышам вместе с человеческим IgG, содержащим аФЛ, Crry-Ig ингибитора прерывало воспалительные процессы в децидуальной оболочке при отсутствии клеточных инфильтратов. Авторы подчеркнули, что результаты исследования не показали, активация какого из компонентов комплемента или рецепторов несет основную ответственность за плодные потери при АФС. Тем не менее они включили в этот список C3a и/или C5a, или C5b-9MAC. В заключение докладчик подчеркнул, что, хотя повреждение тканей при АФС многофакторное, активация комплемента необходима для клинической манифестации этого симптомокомплекса.

В докладе I.J. Mackie (США) "Активность ингибитора внешнего пути свертывания крови, индуцируемого тканевым фактором (TFPI), и антитела к TFPI в АФС" подчеркнул значение в механизме тромбозов при АФС нарушения в системе фибринолиза, который может быть иммуноопосредованным. Эти показатели определялись у 14 больных с АФС (11 с ПАФС и 3 с СКВ). У 5 пациентов отмечены нормальные значения активности TFPI и отсутствие антител к TFPI. Ни у кого из 5 пациентов с нормальной TFPI активностью не было в анамнезе тромбозов, в то время как у 4 пациентов с низкой активностью TFPI и в случаях, где был отмечен ингибирующий эффект их IgG (2 из которых также были с антителами к TFPI), имелись в анамнезе артериальные тромбозы. В механизме тромбозов при АФС в ряде сообщений обсуждались многие факторы; наличие антител к CD40 (P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт., Греция), приобретенная резистентность активированного протеина

С (F. Dawood и соавт., Англия), димеризация $\beta 2$ -гликопротеина I как необходимый фактор для связывания аФЛ эндотелиальными клетками (H.V. De Laat и соавт., Нидерланды).

Отдельная секция была посвящена антителам к протромбину (аРТ). Частоте выявления аРТ, их связи с другими аФЛ и клиническими проявлениями АФС был посвящен доклад G. Obermoser и соавт. (Австрия). В сообщении J. Arnout и соавт. (Бельгия) указывалось, что моноклональные антитела к фрагменту протромбина 2 подобны волчаночному антикоагулянту. J. Kaburaki и соавт. (Япония) у 97 больных СКВ и другими болезнями соединительной ткани исследовали иммуноферментным методом IgG или IgM аКЛ, IgG-аКЛ с $\beta 2$ -гликопротеин I зависимым связыванием, IgG анти-фосфатидилсерин/протромбин (ФС/ПТ) комплекс антител, IgG или IgM кининоген зависимые или независимые антифосфатидилэтаноламин (ФЕ) антитела. Частота IgG аКЛ, IgG $\beta 2$ -гликопротеин I зависимых аКЛ и ВА была 47%, 31% и 32% соответственно. В 31% случаев обнаруживались IgG анти-ФС/ПТ комплекс антител и IgG кининоген-зависимые антитела, которые ассоциировались во всех случаях с тромбозами и потерями плода.

Особый интерес вызвали генетические аспекты АФС. От Европейской группы изучения АФС G.D. Sebastiani доложил о связи HLA-DRB1 аллеля с антикардиолипидными антителами и антителами к $\beta 2$ -гликопротеину I (по результатам исследования 577 больных СКВ из разных стран Европы). Антикардиолипидные антитела ассоциировались со следующими локусами - DRB1*1501, DRB1*2301, а антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I - с DRB1*0301 и DRB1*1901. Больные с сетчатым ливедо достоверно чаще были позитивны по DRB1*1401, с феноменом Рейно - по DRB1*2001.

Клиническим проявлениям АФС были посвящены доклады и стендовые сообщения. В секции, представлявшей системные проявления АФС, L. Praderio и соавт. (Италия) доложили результаты МРТ тазобедренных суставов в течение последних 3 лет у 183 пациентов. Из них 65 имели ПАФС, 58 СКВ без аФЛ и 60 СКВ с аФЛ. Пациенты старше 65 лет были исключены из исследования. У 5 из 183 пациентов развились асептические некрозы (в 3 случаях они были многочисленными). Наличие аФЛ у 3 из 5 больных СКВ с остеонекрозами позволяет обсуждать роль аФЛ в механизме развития этого осложнения.

A. Kessel и соавт. (Израиль) доложили о связи аФЛ в крови с внезапной сенсорной потерей слуха (ВСПС). Исследование включало 51 пациента с ВСПС и 35 здоровых добровольцев в течение периода свыше 3-х лет. Все участники были обследованы на содержание в крови аКЛ, и аКЛ-позитивные пациенты были проанализированы повторно через 3 месяца для определения персистенции аКЛ, а также наличия и персистенции антител к $\beta 2$ -гликопротеину I. Повышенные уровни аКЛ имели 16 (31%) пациентов, 6 из которых (12%) были также позитивными по антителам к $\beta 2$ -гликопротеину I. Три месяца спустя аКЛ определялись у 7 (14%) и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I у 4 пациентов. По мнению авторов отсутствие персистенции аКЛ более чем у половины пациентов наводит на мысль, что проходящее явление (например, инфекция) может запускать активность аКЛ. Тем не менее персистенция аКЛ, особенно в сочетании с антителами к $\beta 2$ -гликопротеину I, предполагает, что у некоторых пациентов ВСПС встречается среди редких симптомов АФС.

Ассоциации довольно редкой кожной патологии - первичной анетодермии (ПА) - с наличием в циркуляции аФЛ был посвящен доклад E. Hodak и соавт. (Израиль). Анетодермия - от греческого слова "anetos" - была описана в 1891г. Jadasson (в настоящее время выделяется тип - анетодермия Ядассона). Заболевание характеризуется образованием участков атрофии кожи - грыжевидных выпячиваний диаметром 1-2 см, округлых или овальных очертаний, с морщинистой поверхностью кожи. Гистологически отмечается уменьшение количества и фрагментацией элас-

тических волокон в дерме. Причины ПА остаются неизвестными, но имеются предположения о роли иммунных нарушений в этом эластолитическом процессе. Авторы проанализировали 9 последовательно поступавших больных с анетодермией на присутствие у них аутоиммунных нарушений, в том числе различных аутоантител, среди которых определяли и аФЛ. У 6 из них были выявлены аутоиммунные заболевания: болезнь Грейвса, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная склеродермия, тиреоидит Хашимото, гнездная алопеция. Кроме того, двое больных имели в анамнезе повторные потери плода, у одного отмечались рецидивирующие ишемические нарушения мозгового кровообращения и у одной рецидивирующий тромбофлебит. Все 6 больных, которые имели аутоиммунные заболевания, были позитивны по аКЛ и антителам к $\beta 2$ -гликопротеину I, и у 4-х из них выявлялся ВА. Достоверный АФС верифицирован у 4 из 9 больных с анетодермией. Среди других аутоантител наиболее часто определялся антиядерный фактор. Авторы на основании полученных данных предложили внести в список кожных проявлений АФС анетодермию.

Преэклампсия часто описывается при первичной и вторичной формах АФС. Но неизвестна частота преэклампсии как начального проявления АФС. Идентификация этих пациентов может улучшить прогноз и снизить смертность при беременности. R.A. Levy и соавт. (Бразилия) в когорте изначально здоровых 28 беременных пациенток, которые развили преэклампсию, и 30 пациенток с нормально протекающей беременностью (в качестве контроля) определили аКЛ в образцах сывороток. Возраст женщин и число беременностей в этих 2 группах были идентичными. Из 28 пациенток с преэклампсией 3 (10,7%) имели низкий уровень IgG аКЛ (15-35 GPL), 5 (17,8%) - средний или высокий уровень IgG аКЛ (>35 GPL), в то время как в контрольной группе было обнаружено 2 случая с низким и ни одного со средними или высокими уровнями. Ни один из протестированных образцов крови не был позитивным по IgM аКЛ. Авторы рекомендовали обследовать беременных женщин, имеющих аКЛ в низком уровне, каждые 4-6 месяцев. Тем, у кого обнаруживается персистенция аКЛ в умеренном или высоком уровне, должны назначаться, как минимум, антиагреганты и устранены дополнительные факторы риска тромбозов. Должно быть проведено проспективное мультицентровое исследование прогностической роли аКЛ за период гестации и возникновения преэклампсии, так же как роли положительного ВА и УЗИ маточной артерии на 22-24 неделях гестации.

При АФС может иметь место и HELLP синдром (гемолиз, возрастание уровня печеночных ферментов, низкие тромбоциты) J.C. Piette и соавт. (Франция) описали 8 женщин с АФС (3 были первородящими), которые развили HELLP синдром. В 4 случаях АФС был первичным и в 4 вторичным при СКВ. Средний возраст женщин - 30 лет. HELLP синдром развился во время 2-го триместра гестации в 3 случаях, в течение 3-го триместра - в 3 случаях и через день после родов - в 2 случаях. Главные проявления включали: гемолиз (4), увеличение трансаминаз (8), тромбоцитопению (8), гипертензию (6), суточную протеинурию $\geq 0,5$ г (7), ДВС (2), абдоминальные боли (5) и эпилептиформные судороги (2). В 2 случаях СКВ диагноз АФС был выставлен до беременности из-за артериальных (1) или венозных тромбозов (1). HELLP синдром включал АФС у остальных 6 женщин: 2 женщины с СКВ и бессимптомными аФЛ и 4 с ПАФС. В 3 случаях терапия во время беременности не проводилась. В 4 случаях с СКВ терапия была следующей: 5-30 мг/сут преднизолона в сочетании с гидроксихлоридином (2), аспирином (4) и гепарином (3) из-за наличия в анамнезе сосудистых тромбозов (2) или неблагоприятного исхода беременности (1). Беременности завершились смертью плода (2), преждевременными родами (4) и нормальными родами в срок (2). Четыре из шести новорожденных имели задержку развития. Родоразрешение пу-

тем кесарева сечения было проведено у 7 из 8 беременных. 2 из 4 женщин с ПАФС впоследствии имели нормальную беременность на фоне терапии гепарином с аспирином.

R.Foti и соавт. (Италия) привели описание женщины 65 лет с развитием хронической надпочечниковой недостаточности как проявления первичного АФС. Болезнь Аддисона была описана как редкое осложнение у пациентов с АФС, часто в ассоциации с СКВ или другими аутоиммунными нарушениями. Тем не менее болезнь Аддисона может развиваться у пациентов с ПАФС как результат кровоизлияния вследствие окклюзии сосудов надпочечников. Пациентка имела следующие жалобы: усталость, слабость, гипотонию, тошноту и рвоту, разлитую боль в животе и лихорадку в течение последних 2-х недель. При проведении ЭГДС не было выявлено патологии, при КТ обнаружилось увеличение обоих надпочечников. Диагноз болезни Аддисона основывался на симптомокомплексе и выявленных изменениях: уровень АКТГ 900 пг/л (при норме 6-46), уровень кортизола <5 нг/дл и после быстрого АКТГ стимулирующего теста не увеличился, низкий уровень плазменного альдостерона менее 5 пг/мл при норме 7,5-150 пг/мл. Больная была позитивна по ВА, уровни IgG аКЛ составляли 21,4 GPL (норма менее 5 GPL). Во время госпитализации у больной развился глубокий венозный тромбоз подвздошной и бедренной вен с распространением на нижнюю полую вену. Лечение гепарином в сочетании с заместительной терапией гидрокортизоном и флуоридгидрокортизоном привело к стабилизации состояния больной.

Значительное количество работ на Конгрессе были посвящены результатам длительного наблюдения, в отличие от прошлых конференций, где подобные случаи сообщались в единичных публикациях с небольшим числом наблюдений. Так, в докладе P.L. Meroni и соавт. (Италия) были представлены результаты 10 летнего наблюдения за 112 пациентами (10 муж и 101 жен) с волчаночным нефритом, из которых 31 (27%) больных были аФЛ-позитивным и 81 - аФЛ-негативным. В период наблюдения 25 аФЛ (+) пациентов перенесли один или более венозных или артериальных тромбозов против 5 у аФЛ (-). Из 14 женщин, имевших 1 или более беременностей, у 6 были потери плода против 2 из 22 аФЛ (-) женщин, которые в анамнезе имели беременности. В заключение было отмечено, что большинство пациентов с длительно текущим волчаночным нефритом и аФЛ имеют развернутую клиническую картину АФС и более серьезные проявления поражения почек.

Появились и результаты длительного наблюдения за больными с ПАФС. У 128 пациентов с ПАФС, которые соответствовали интернациональным критериям Саппоро из 4 различных клиник Англии, Мексики и Испании, были проанализированы клинические и серологические данные о развитии у них СКВ или какого-либо другого аутоиммунного заболевания. Пациенты лечились в данных центрах между январем 1987г и июлем 2001. Средняя длительность наблюдения была 9 лет (2-15 лет). Основные тромботические проявления включали: тромбоз глубоких вен ног - у 62 пациентов (48%), артериальные тромбозы - у 63 (49%), потери плода - в 177 случаях беременностей (55%) и легочная эмболия - у 37 (30%). Другими клиническими проявлениями были тромбоцитопения - у 48 (38%), сетчатое ливедо - у 47 (37%), мигрень - у 51 (40%) и поражение клапанов сердца - у 27 (21%). Серологическими находками были IgG аКЛ позитивность - у 83 пациентов (73%), IgM аКЛ - 21 (25%), ВА - у 46 (58%), антинуклеарный фактор - у 47 (37%), анти-ДНК у - 3 (2%) и Кумбс-позитивная реакция - у 5 (6%). В течение наблюдения при средней продолжительности болезни 2 года (от 1 года до 14 лет) у 11 пациентов (8%) развилась СКВ, у 6 (5%) волчаночно-подобный синдром и у 1 (1%) миастения. При проведении одновариационного анализа прогностическую значимость в отношении развития СКВ имело только наличие Кумбс позитивной реакции.

Кардиоваскулярные проблемы АФС, связанные с ранним развитием атеросклероза, также обсуждались на Кон-

грессе. M.Petri (США) доложила результаты наблюдения Хопкинской когорты из 1000 больных СКВ. У 10 % из них развились стенокардия и инфаркт миокарда. Кроме того, 17% пациентов имели бляшки сонных артерий без клинических проявлений (по данным УЗИ магистральных артерий). К факторам риска развития бляшек в магистральных сосудах (общей сонной) были отнесены: курение, поражение почек, ожирение, гипертония, диабет, повышение уровня общего холестерина. У 50 пациентов с СКВ с использованием спиральной КТ были выявлены кальцификаты в коронарных артериях, прогностическими факторами риска в этих случаях были: повышение холестерина ЛПВП ($p=0,01$) и липопротеина а ($p=0,02$). При проспективном анализе повышение Е-селектина и sICAM-I в крови больных СКВ явились прогностически неблагоприятными факторами развития атеросклероза.

P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. (Греция) привели данные проспективного исследования частоты атеросклеротического поражения бедренных и коронарных артерий у женщин в менопаузе, которые были разбиты на 5 групп по 33 пациентки: с ПАФС, СКВ с/без АФС, РА и здоровые. Результаты исследования позволили сделать заключение, что пациентки с АФС и СКВ имеют достоверно больший риск образования атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях, что не связано с другими предрасполагающими к атеросклерозу факторами, такими как возраст, параметры липидного спектра или кумулятивная доза глюкокортикоидов.

Была доложена разработанная общими усилиями тактика ведения больных с проявлениями АФС. От группы авторов консенсуса по профилактике венозных тромбозов выступил P.L. Meroni (Италия). Общая тактика основывается на рекомендациях 6-ой согласительной конференции Американской Коллегии Торакальных Врачей: руководящие принципы анти тромботической терапии для предотвращения и лечения тромбозов.

Авторами названы следующие специфические моменты, связанные со вторичной профилактикой венозных тромбозов:

1. Длительность лечения оральными антикоагулянтами (ОАК). Докладчиком были отмечены три ретроспективных исследования за период 1992 - 1997гг., которые определили рецидивы тромбозов за период наблюдения в 52, 69 и 51,8% случаев соответственно. Многие работы по этой проблеме, проведенные за последние годы, показали, что прием ОАК у больных АФС с венозными тромбозами должен быть более длительным по сравнению с периодом у аФЛ негативных больных с венозными тромбозами или ТЭЛА. Главным указанием является необходимость длительной, возможно пожизненной, терапии ОАК больных АФС с венозными тромбозами.
2. Интенсивность терапии ОАК. Этот вопрос, несмотря на ряд противоречивых ретроспективных исследований, остается открытым: использовать ли традиционную интенсивность терапии ОАК (международное нормализованное отношение - МНО 2,0-3,0), высокую интенсивность (МНО 3,0-4,0) или даже низкую интенсивность (МНО 1,5-1,9). Остается неясным вопрос об интенсивности терапии ОАК у аФЛ-негативных больных.
3. Стратификация (разделение на группы) больных. Было подчеркнуто, что более 20% больных с АФС имеют тромбоцитопению, увеличивающую число дополнительных факторов риска кровотечения, особенно у лиц с количеством тромбоцитов в периферической крови <50 000. Среди дополнительных факторов риска рецидива тромбозов автором отмечено наличие наследственных тромбофилий. Отмечена необходимость дальнейших проспективных исследований для идентификации больных АФС с высокими или низкими факторами риска рецидива тромбозов. Остается открытым и вопрос о необходимости продолжения

терапии ОАК у лиц, у которых отмечается спонтанное исчезновение аФЛ после длительного их существования.

4. Лабораторные проблемы. Наличие ВА может приводить к неправильному истинному отражению антикоагулянтного эффекта, и хотя подобные явления имели место у малого числа больных, тем не менее желательно использование различных тромбопластинов.

каким-либо одним препаратом. Хотя в случаях ведения больных с анамнезом артериальных тромбозов, в крови которых постоянно выявлялись средние или высокие уровни аФЛ, отмечалось улучшение состояния на терапии ОАК с МНО до 3,5.

Рекомендации по лечению заболеваний сердца при АФС (Committee consensus report) были доложены M.Lockshin. Так как утолщение клапанов сердца и вегетации на клапанах мо-

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АФС

Патология	Частота при ПАФС (%)	Частота при ВАФС (%)	Основание для данных	Рекомендации лечения
Вовлечение клапанов	35-50	35-50	Популяционные Эхо-КГ исследования	Профилактика инсультов для симптоматических больных, аспирин при отсутствии признаков
Окклюзия коронарных артерий	5	5,9	Популяционные исследования в основном при СКВ	Терапия атеросклероза и его факторов риска, при тромбозах - варфарин, аминохинолиновые, статины
Диастолическая дисфункция		23-32 при СКВ	Описания случаев	Нет рекомендаций
Внутрисердечные тромбы			Описания случаев	Варфарин, хирургическое лечение
Легочная гипертензия	1-3	4, без симптомов 14	Популяционные исследования	Варфарин, бонзетан, эпопростенол

В заключение автором отмечено, что решение о высокой интенсивности антикоагулянтного эффекта должно быть индивидуализированным на основе взвешивания факторов риска рецидива тромбозов и кровотечений.

От группы авторов по общему соглашению в терапии инсультов при АФС выступила R.L.Brey (США). Приведем обзорные данные о связи аФЛ с рецидивированием инсультов, докладчик остановилась и на тех, которые высказывали сомнения о наличии подобной ассоциации. Тем не менее, по мнению членов рабочей группы по выработке консенсуса терапии, большинство сообщений было в пользу того, что средние и высокие уровни аКЛ или ВА в крови являются фактором риска рецидива инсультов. Были коротко доложены данные APASS (Antiphospholipid Antibody in Stroke Study Group) и WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study), где в течение 2 летнего наблюдения сравнили риск рецидива инсультов у 882 больных на терапии варфарином в дозе, достаточной для достижения МНО от 1,4 до 2,8, и 890 больных, получавших 325 мг аспирина. Не получено убедительных данных о преимуществах лечения инсульта при АФС

гут быть субстратом эмболии, Комитет рекомендовал антикоагулянтную терапию (варфарин/гепарин) для больных с вальвулопатией, имеющих тромбоз эмболии. У больных без клинических проявлений могут использоваться для профилактики тромбозов антитромбоцитарные препараты. Мнение членов Комитета разошлось относительно приема глюкокортикоидов у больных АФС с клапанными поражениями, полезна ли эта терапия при остром воспалительном процессе в клапане? Однако все согласны, что дифференциация терапии может быть различной среди обратимых и необратимых рубцовых изменений клапанов и вегетаций. Были приведены резюмирующий список клинических проявлений кардиологической патологии при АФС (табл. 2) и рекомендации по ведению пациентов с этой патологией.

Таким образом, данный форум подвел итоги изучения АФС за предыдущие 20 лет и наметил планы на будущее.

Следующий 11 Конгресс состоится в 2004 году с 14 по 18 ноября в Австралии (Сидней), председателем будет S.A.Krilis.

Поступила 10.03.03

ЮБИЛЕИ

Эльза Романовна Агабабова



3 января 2004 года – юбилейный день рождения доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Эльзы Романовны Агабабовой, которую хорошо знают и высоко ценят ревматологи всей страны.

Э.Р. Агабабова родилась в г. Ростове. После окончания Дагестанского медицинского института она продолжила учебу в клинической ординатуре на кафедре факультетской терапии 1-го Московского медицинского института. Здесь началась и ее научная деятельность. Тема – ревматизм и стрептококковая инфекция – была определена руководителем клиники, академиком В.Н. Виноградовым. Эта работа, как и все, что задумывал В.Н. Виноградов, должна была выполняться масштабно: нужно было создать микробиологическую лабораторию, наладить определение иммунологических показателей, организовать диспансеризацию больных ревматизмом и профилактическое применение бициллина. Все это было реализовано, причем впервые в стране. Э.Р. Агабабова была главным действующим лицом в этой работе (занимая, между прочим, должность старшего лаборанта и, лишь позже – младшего научного сотрудника). Ею, при участии профессора И.М. Лямперт, была впервые в терапевтической клинике применена методика определения антител к стрептококку (антистрептолизин-О и др.), ставшая впоследствии широкодоступной. В факультетской терапевтической клинике был открыт первый в стране кабинет для диспансеризации больных ревматизмом. Финансирование ряда этих исследований, выполнявшихся в трудные 50-ые годы, осуществлялось из личных средств В.Н. Виноградова. В частности, на эти деньги на рынке регулярно закупалось качественное мясо для приготовления "капризных" микробиологических сред. В 1958 г. Э.Р. Агабабова защитила канди-

датскую диссертацию "Некоторые иммунологические реакции при ревматизме и их диагностическое значение". Методики, налаженные в этой работе, были быстро "подхвачены" во многих других учреждениях, в том числе в только что открытом Институте ревматизма и на кафедре II Московского медицинского института, руководимыми А.И. Нестеровым. Была создана сеть кардиоревматологических кабинетов, запущено промышленное производство диагностикумов для определения антител к стрептококку. Результаты исследований Э.Р. Агабабовой цитировались и продолжают цитироваться во всех отечественных монографиях по ревматизму. В 1967 г. Э.Р. Агабабовой была защищена докторская диссертация "Вялотекущий ревматический кардит взрослых".

В 1964г. Э.Р. Агабабова перешла в артрологический сектор Института ревматизма, которым руководила профессор М.Г. Астапенко. Это была резкая смена клинического и научного направлений деятельности. Артрология в нашей стране только начинала изучаться. Поначалу Э.Р. Агабабова участвовала во всех основных начинаниях своего нового руководителя: в эпидемиологических исследованиях болезней суставов на промышленных предприятиях, в разработке дифференциальной диагностики воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, в изучении морфологических и биохимических аспектов этих двух больших групп патологии суставов, разработке системы их лечения и реабилитации. В 1974 г., по предложению М.Г. Астапенко, артрологический сектор был разделен на два отделения, и Э.Р. Агабабова стала руководителем отделения артритов. И хотя постепенно главным научным направлением ее деятельности стали серонегативные спондилоартриты, сначала было выполнено много крупных работ, посвященных различным аспектам воспалительных заболеваний суставов. К их числу можно отнести анализ генеза моноартритов, изучение так называемого доброкачественного варианта РА, поражений легких и плевры при ревматоидном артрите, применения D-пенициллина при ревматоидном артрите, клинко-анатомических вариантов плечелопаточного периартрита. Э.Р. Агабабова принимала активное участие в разработке эпидемиологических критериев диагноза остеоартроза, ревматоидного артрита и подагры, в создании классификации ревматических болезней. Ею (совместно с М.Г. Астапенко и С.М. Сидельниковой) была впервые в стране описана ревматическая полимиалгия (1976 г.).

Но, безусловно, главные научные результаты были достигнуты Э.Р. Агабабовой в области изучения серонегативных спондилоартритов. Можно без преувеличения сказать, что Э.Р. Агабабова – основоположник разработки этой проблемы в нашей стране. Все началось с синдрома Рейтера. Благодаря сотрудничеству с крупнейшим специалистом по хламидиозу профессором А. А. Шаткиным, Э.Р. Агабабовой и ее сотрудникам удалось всесторонне и на высоком методологическом уровне изучить многие наиболее значимые аспекты реактивных артритов, индуцируемых *Chlamydia trachomatis*, и сказать в этой области свое слово. В тот период урогенитальный хламидиоз как с клинических, так (и особенно) с микробиологических позиций только начинал изучаться. Доступных для широкого использования методов диагностики еще не было, этот диагноз дерматовенерологами практически не ставился. В отделении, руководимом Э.Р. Агабабовой, было очень быстро набрано значительное число образцов синовиальной жидкости и синовиальной оболочки, полученных у больных различными заболеваниями суставов, и предпринята попытка выделе-

ния хламидий в лаборатории хламидиоза Института эпидемиологии и микробиологии МЗ СССР. Из нескольких десятков образцов выделить хламидии удалось всего в 2 случаях, причем только при синдроме Рейтера. Эти штаммы были полноценно охарактеризованы и культивировались в течение длительного времени (один из них поддерживается до сих пор). Необходимо подчеркнуть, что ранее выделить из сустава *C. trachomatis* удалось при синдроме Рейтера только в двух лабораториях мира. Впервые это было сделано J. Schachter в США (1966 г.) и в 1967 г. французскими ревматологами B. Amor, F. Coste и F. Delbarre. В процессе изучения "артритогенных" хламидий были получены важные новые сведения. При сопоставлении выделенных в Москве штаммов хламидий со штаммом, полученным при синдроме Рейтера J. Schachter в Филадельфии, оказалось, что они очень близки по своему иммунотипу. При сопоставлении же выделенных из суставов штаммов со штаммами хламидий всех известных к тому времени иммунотипов, полученных из урогенитального тракта и глаз пациентов с локальным хламидиозом, были установлены существенные антигенные различия.

Результаты этих исследований были опубликованы в 1973 г. Они имеют историческое значение, так как указывали на возможность персистенции микроорганизмов в суставе при реактивных артритах. Они шли в разрез с предложенной примерно в то же время концепцией о стерильном характере реактивных артритов, которая господствовала в течение многих лет. Лишь в самые последние годы, с помощью методов молекулярной биологии, удалось показать, что ДНК и РНК хламидий при активных артритах с постоянством обнаруживаются в синовиальной жидкости и оболочке пораженных суставов. В Институте ревматологии изучение феномена персистенции хламидий не прекращалось. Были, в частности, установлены такие значимые факты, как возможность трансформации хламидий в суставах в биологические формы, трудно или вообще не поддающиеся химиотерапии антибиотиками; особая устойчивость *C. trachomatis* при реактивных артритах к обычным для неосложненного хламидиоза коротким курсам антибиотиков; недостаточная ингибирующая активность тех концентраций антибиотиков в полости сустава, которые достигаются при традиционной антибиотикотерапии.

Э.Р. Агабабова и ее сотрудники внесли большой вклад

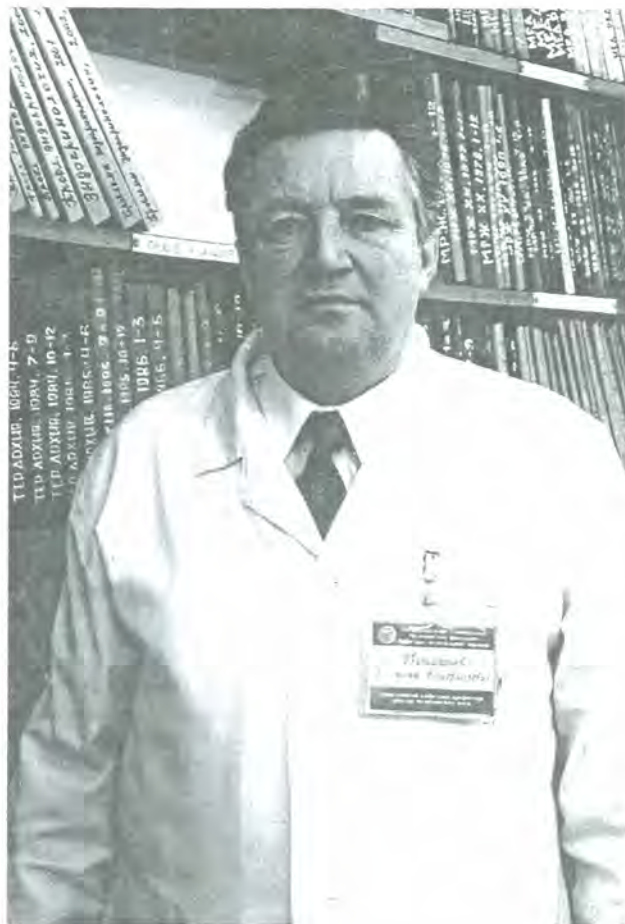
в изучение серонегативных спондилоартритов в целом. Без внимания не осталась ни одна из форм этих заболеваний. Причем в каждой работе явно заметен тот или иной аспект новизны, оригинальности подхода. Так, например, при изучении энтерогенных реактивных артритов был проанализирован биоценоз кишечника и показана эффективность бифидумбактерина, не уступающего сульфасалазопиридазину. Были выполнены работы по изучению состояния толстого кишечника у больных реактивными артритами эндоскопическим и морфологическим методами, показавшие значительную частоту нарушений. Исследованы морфологические особенности поражения коленного сустава при псориатическом артрите (совместно с профессором Т.Н. Копьевой), разработаны и апробированы диагностические критерии этого заболевания. Э.Р. Агабабовой впервые обращено внимание на возможность одновременного или последовательного развития у одного пациента разных форм серонегативных спондилоартритов и предложен термин "сочетанные формы серонегативных спондилоартритов". В интересной серии исследований анкилозирующего спондилоартрита аргументировалась связь периферического артрита при спондилоартрите с такими триггерными инфекциями, как клебсиеллез и хламидиоз.

Многочисленные лекции и выступления Эльзы Романовны практически во всех крупных городах страны, желание и умение делиться знаниями с коллегами снискали ей заслуженную любовь многих врачей. Этому способствовали доброжелательность, отзывчивость на просьбы о научном сотрудничестве, о консультациях в отношении выбора научной тематики, неустанная помощь соискателям.

Развитие отечественной ревматологии и артрологии во второй половине прошлого и в первой половине нынешнего века неразрывно связано с именем Э.Р. Агабабовой. Ею опубликовано около 250 научных работ. Под ее руководством защищено 27 диссертаций. С ее именем связана высокая репутация Специализированного совета по защите диссертаций в области ревматологии.

Редакция журнала, Ассоциация ревматологов России, Институт ревматологии РАМН поздравляют Эльзу Романовну Агабабову с юбилеем и желают ей здоровья, полного благополучия и продолжения творческой деятельности на благо ревматологии.

Василий Кондратьевич Игнатьев



14 января 2004 г. исполнилось 60 лет со дня рождения Василия Кондратьевича Игнатьева - видного ученого, клинициста широкого профиля, основателя ревматологической школы Карелии, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Петрозаводского государственного университета, заслуженного врача Российской Федерации, заслуженного работника здравоохранения Республики Карелия.

В.К. Игнатьев окончил медицинский факультет Петрозаводского государственного университета в 1970 г. Трудовой путь будущего ученого начался в отделении статистики Республиканской больницы, куда молодой врач был направлен по распределению. С 1970 по 1973 гг. В.К. Игнатьев руководил подразделением медицинской статистики, но работа с цифрами не помешала глубокому изучению литературы, участию в клинических разборах, формированию клинического мышления. С 1973 по 1978 гг. В.К. Игнатьев возглавлял терапевтическое отделение Республиканской больницы. Именно в эти годы сформировались основные черты разностороннего врача, отличного диагноста, скрупулезного ученого и новатора научной мысли. В.К. Игнатьев первым в республике заинтересовался проблемами ревматологии, новой в те годы медицинской специальности, и впервые в стране применил в 1987 г. метод радионуклидной синовэктомии с помощью внутрисуставного введения золота-198, фосфора-32 для лечения больных ревматоидным артритом. В 1977 г. В.К. Игнатьев защитил канди-

датскую диссертацию на тему "Внутрисуставное введение препаратов радиоактивного золота-198 в лечении больных ревматоидным артритом".

С 1978 г. по настоящее время научная и клиническая деятельность В.К. Игнатьева связана с медицинским факультетом Петрозаводского университета. В 1978 г. он избран по конкурсу на должность ассистента кафедры госпитальной терапии, а в 1990 г. - на должность доцента кафедры. В 1992 г. в Институте ревматологии РАМН В.К. Игнатьев защитил докторскую диссертацию на тему "Оценка локальной активности воспаления и местная терапия больных ревматоидным артритом". С 1992 г. заведует кафедрой госпитальной терапии, в 1993 г. ему присвоено ученое звание профессор.

Огромной заслугой профессора В.К. Игнатьева является создание в 1987 г. на базе Республиканской больницы ревматологического отделения, в котором внедрены в практику современные методы диагностики и терапии ревматических болезней. Ревматология является основной научной тематикой кафедры госпитальной терапии уже более 10 лет, поэтому профессор В.К. Игнатьев по праву может быть назван основателем научной школы. Под его руководством успешно защищены 10 кандидатских диссертаций и готовятся к защите еще 3 работы; кроме того, сотрудники кафедры госпитальной терапии, ученики профессора В.К. Игнатьева, продолжают научные исследования по проблемам ревматоидного артрита и остеоартроза, работая над докторскими диссертациями. Сегодня благодаря усилиям профессора В.К. Игнатьева в Республике Карелия создана ревматологическая служба, включающая профильное отделение, ревматологические приемы в различных ЛПУ и научную школу на кафедре госпитальной терапии. В.К. Игнатьев со своими сотрудниками внедрили в клиническую практику различные методы диагностики и комбинированной терапии ревматических заболеваний, что позволило существенно улучшить результаты лечения ревматологических больных. В настоящее время в научных исследованиях В.К. Игнатьев наибольшее внимание уделяет проблемам ранней диагностики ревматических заболеваний, оценки локального воспаления, вопросам локальной терапии ревматоидного артрита и остеоартроза.

Профессор В.К. Игнатьев - автор 2 монографий и более 150 научных статей; член правления Ассоциации ревматологов России, заместитель директора Карельского научного медицинского центра Северо-Западного отделения РАМН. С 1996 г. возглавляет Республиканское научное общество терапевтов и ревматологов, под его руководством ежегодно проводятся республиканские научно-практические конференции по актуальным вопросам терапии.

В.К. Игнатьева всегда отличали огромная эрудиция, доброжелательное отношение к людям, профессионализм, блестящие ораторские способности, чувство юмора. За многолетнюю плодотворную клиническую, педагогическую и научную работу Игнатьев В.К. удостоен званий "Заслуженный врач Российской Федерации", "Заслуженный работник здравоохранения Республики Карелия" и "Почетный работник высшей профессиональной школы Российской Федерации".

Поздравляя Василия Кондратьевича с юбилеем, желаем ему крепкого здоровья и осуществления дальнейших творческих планов.

*Сотрудники кафедры госпитальной терапии
медицинского факультета
Петрозаводского государственного университета*

*Редколлегия журнала
"Научно-практическая ревматология"*

СПИСОК МЕРОПРИЯТИЙ ПО РЕВМАТОЛОГИИ НА 2004 г.

1. Heart, Rheumatism and Autoimmunity. Сердце, ревматизм и аутоиммунитет. Милан, Италия 5-7 февраля.
2. 36th International Diagnostic Course: Diseases of the Brain, Heart & Neck, Spine. 36й Международный курс по диагностике заболеваний мозга, сердца, шеи и позвоночника. Давос, Швейцария, 27 марта-2 апреля.
3. Mediterranean Meeting on Hypertension and Atherosclerosis. Средиземноморское заседание по гипертонии и атеросклерозу. Анталия, Турция, 14-18 апреля.
4. British Society for Rheumatology 21st AGM. Британское общество ревматологов - 21е ежегодное заседание. Эдинбург, Шотландия, Великобритания, 20-23 апреля.
5. International Congress on SLE and Related Conditions. New York, USA. Международный конгресс по СКВ и сходным состояниям, Нью-Йорк, США, 9-13 мая.
6. International Osteoporosis Foundation World Congress on Osteoporosis. Всемирный конгресс по остеопорозу Международного фонда остеопороза. Рио-де-Жанейро, Бразилия. 14-18 мая.
7. II World Congress on Immunopathology and Respiratory Allergy. II-й Всемирный конгресс по иммунопатологии и респираторной аллергии. Москва, Россия, 14-17 мая.
8. II-я Школа молодых ревматологов России с Научной конференцией молодых учёных. 24-26 мая. Научно-практическая конференция "Социальные аспекты ревматических заболеваний" 27-28 мая. "Липки", Звенигород.
9. International Cartilage Repair Society, 5th Symposium. Международное общество по репарации хряща, 5й симпозиум. Гент, Бельгия, 26-29 мая.
10. EULAR 2004: European Congress of Rheumatology. ЕУЛАР 2004: Европейский конгресс ревматологов. Берлин, Германия, 9-12 июня.
11. The 12th International Congress of Immunology and the 4th Annual Conference of the Federation of Clinical Immunology Societies. 12-й Международный конгресс по иммунологии и 4-я Ежегодная конференция Федерации обществ клинической иммунологии. Монреаль, Канада, 18-23 июля.
12. 11th Asia Pacific League of Association for Rheumatology Congress. 11я Азиатско-Тихоокеанская лига Ассоциаций по ревматологическим конгрессам. Джею, Корея, 11-16 сентября.
13. 3d World Congress World Institute of Pain. 3й Международный конгресс Всемирного института боли. Барселона, Испания, 21-25 сентября.
14. 68th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 68е Ежегодное научное заседание Американского колледжа ревматологии. Сан-Антонио, Техас, США. 17-21 октября.
15. XIth International Conference on Bechcet's Disease. XI Международная конференция по болезни Бехчета. Анталия, Турция. 27-31 октября.
16. 4th International Congress on Autoimmunity. 4-й Международный конгресс по аутоиммунитету. Будапешт, Венгрия. 3-7 ноября.
17. Всероссийская конференция "Проблема тромбозов в ревматологии". Москва, Россия. Конец ноября-начало декабря.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция "Научно-практическая ревматология" просит придерживаться следующих правил:

1. В журнал не должны направляться статьи с ранее уже опубликованными материалами, за исключением тех, которые содержались в тезисах материалов конференций или симпозиумов.
2. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон и при наличии – адрес электронной почты.
3. Все части рукописи (в двух экземплярах) должны быть напечатаны через 2 интервала, включая титульную страницу, формат листа А4 с полями не менее 25 мм (11.qv), размер шрифта 14 "Times new Roman". Печатайте только на одной стороне листа. Каждый раздел должен начинаться с новой строки. Необходимо также обязательно предоставить электронный вариант рукописи (на диске). Рукопись должна представляться в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, список литературы, таблицы, рисунки, подписи к рисункам – все на отдельных листах. В начале первой страницы (титульная) указываются: название статьи (заглавными буквами), название статьи должно быть кратким, но информативным; инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город.
4. В резюме (150 – 250 слов) должны быть изложены цели исследования, основные процедуры (отбор объектов исследования или экспериментальных животных; методы наблюдения или аналитические методы), основные результаты (по возможности приводятся конкретные данные и их статистическая значимость) и заключение. Под резюме после обозначения "ключевые слова" помещаются от 3-до 10 ключевых слов или фраз. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и профессионального английского его перевода.
5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 стр., заметок из практики – 5-6 стр. машинописного текста. Большой объем (до 25 стр.) возможен для обзоров и лекций.
6. Оригинальные исследования должны иметь следующие разделы: введение (оно должно быть кратким и ориентировать читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение или выводы.
7. В материалах и методах должно быть ясно описано, каким образом отбирались пациенты или экспериментальные животные (включая вошедших в контрольные группы), представлены аппараты и все процедуры в деталях, достаточные для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты. Если описываются эксперименты на человеке, то следует указать, что они соответствовали международным этическим требованиям (протокол испытания одобрен этическим комитетом учреждения).
8. В материалах и методах должны быть приведены использованные статистические методы в разделе "Статистика", где они должны быть детально описаны, чтобы квалифицированный читатель, имеющий доступ к оригинальным данным, смог проверить полученные Вами результаты. Когда возможно, подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (доверительные интервалы). Избегайте использование значений, не дающих важную количественную информацию, как, например, значение p , не имеющего статистической значимости. Приведите детали рандомизации. Ссылки на описание статистических методов должны приводиться на стандартные работы, а не на статьи, где они были применены.
9. В разделе "Результаты" представляйте полученные данные в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последо-

вательности. Нежелательно повторение таблиц в тексте и рисунках. Количество таблиц ограничивается 3 и рисунков не более 2.

10. "Обсуждение" – выделите, акцентируя новые и важные аспекты исследования и выводы, которые из них следуют. Не повторяйте данные или другой материал, уже приведенный в разделах "Вступление" или "Результаты". Обсудите в этом разделе возможные применения полученных данных, включая использования для будущих исследований, и их ограничения. Соотнесите проведенные наблюдения с другими исследованиями в этой же области. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначьте, что это именно только гипотезы, предположения.
11. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница).
12. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях. Иллюстрации должны быть нарисованы или сфотографированы профессионально. Вместо оригинальных рисунков, рентгенограмм и другого материала присылайте глянцевые черно-белые фотографии, обычно размером 9x12 см. Названия и детализированные объяснения должны содержаться в подписях к рисункам (легендах) на отдельном листе. Каждый рисунок должен иметь приклеенный ярлычок, содержащий номер рисунка, фамилию автора и обозначение верха. Не сгибайте рисунки, не наклеивайте их на картон.
13. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Все разъяснения должны приводиться в примечаниях, а не названиях таблиц.
14. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала с полным названием статьи. Рукописный текст не допускается. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы) с полным названием цитируемого источника. В тексте дается ссылка на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
15. В библиографическом описании приводятся в алфавитном порядке или по мере цитирования источника: Фамилии, инициалы авторов (до 3-х). Название статьи. Название журнала (сокращенно) или сборника и монографии (полностью), год, (для сборников и монографий место издания, издательство), том, номер, страницы (от и до).

Пример:

1. Копьева М.Н., Воронин И.И., Ткачева Л.Н. и др. Изменение обмена и минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом. Тер. архив, 2001, 5, 21-25
2. Сигидин Я.А. Ревматоидный артрит. В кн.: Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. Рук. для врачей. М., Медицина, 1994, 72-77
3. Caplan A., Elyaderany M., Mochizuki Y. et al. Principles of cartilage repair and regeneration. Clin. Orthop. 1997, 342, 254 - 269.
12. Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Статьи следует направлять по адресу 115522 Москва, Каширское шоссе 34а, Институт ревматологии, редакция журнала – "Научно-практическая ревматология".