

ДИНАМИКА УРОВНЯ СРБ ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

И.А. Якунина¹, В.Г. Барскова¹, Н.А. Лапкина², Н.Е. Абайтова², А.А. Баранов²

1 - ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

2 - Ярославская медицинская академия

Резюме

Цель. Изучить уровень СРБ при обострении подагрического артрита и в момент его купирования.

Материал и методы. 41 больной мужского пола в возрасте от 30 до 73 лет, с длительностью болезни от 1 мес. до 28 лет: 26 с острым подагрическим артритом, 15 - с хроническим течением артрита. Моноартрит 1-го плюснефалангового сустава имели 27, олигоартрит - 9, полиартрит - 5 больных. Длительность артрита до начала лечения составляла в среднем 35 дней. Всем больным по поводу обострения артрита назначался нимесил в дозе 200 мг в день в течение 2-3 недель. СРБ определялся твердофазным иммуноферментным методом до и после лечения.

Результаты. Повышенный уровень СРБ [медиана 14,1 (7,3-24,9) мг/л] в начале исследования обнаружен у всех пациентов независимо от характера артрита. После проведенной терапии нимесилом определялось практически трехкратное снижение уровня СРБ до 5,19 (2,2-11,0) мг/л ($p < 0,0001$). Медленное снижение СРБ при хроническом артрите и корреляция его уровня с остаточными признаками воспаления свидетельствовали о необходимости продления курса лечения до полного исчезновения всех симптомов активности подагрического артрита. Использование СРБ как лабораторного показателя, отражающего степень воспаления, может помочь как в определении длительности курса, так и для оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: подагра, нимесил, воспаление, СРБ

Подагра - системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Одним из основных клинических проявлений подагры является артрит. Острый по началу, далее при отсутствии систематического лечения подагрический артрит приобретает склонность к частому рецидивированию и в итоге становится хроническим. Показано сохранение латентного воспаления суставов и в межприступный период, когда во внешне невоспаленных суставах выявляются не только кристаллы МУН, но и большое количество полиморфноядерных лейкоцитов, участвующих в фагоцитозе. Данные о продолжающемся прогрессировании суставной деструкции у ряда больных подагрой, находящихся в межприступном периоде и при достижении нормоурикемии, свидетельствуют об опасности сохранения даже слабо выраженных воспалительных реакций в суставе [2,3].

Уровень СОЭ недостаточно адекватно отражает напряженность воспалительных реакций у больных с подагрическим артритом [4].

СРБ относится к семейству белков "острой фазы" воспаления [5] и является его маркером, хотя и неспецифичным, но чувствительным. Известно, что при ревматоидном артрите (РА) СРБ отражает степень воспаления в суставах и является показателем, используемых для оценки эффективности терапии [6].

Основной целью работы было изучение уровня СРБ при активном подагрическом артрите и в момент его купирования, сведений о котором в доступной литературе не было получено.

Материал и методы

Под наблюдением находился 41 мужчина с подагрой, удовлетворяющей критериям Валласа [7]. Средний возраст больных составил 50 лет [от 30 до 73], длительность болезни - 5 лет [от 1 мес. до 28 лет]. У 26 больных имелся острый подагрический артрит, у 15 поражение суставов отличалось затяжным течением

(более 1 мес.). Поражение одного сустава (1-го плюснефалангового сустава) имелось у 27 больного, олигоартрит - у 9, полиартрит - у 5. Всем пациентам стационарно или амбулаторно по поводу обострения артрита назначался нимесил в дозе 200 мг в день. Больным с острым подагрическим артритом был рекомендован прием препарата в течение 2-х недель, с хроническим артритом - в течение 3-х недель. Длительность артрита до начала лечения нимесилом составляла в среднем 35 дней.

15 включенных в исследование больных с хроническим артритом ранее принимали различные НПВП, однако вследствие неэффективности последних они были заменены на нимесулид.

СРБ определялся в момент первого посещения и по окончании рекомендованного курса лечения, средний промежуток между определениями составил 21 (14-33) день. Уровень СРБ исследовали твердофазным иммуноферментным методом по J.Highton и P.Hessian [8].

Статистическая обработка проводилась на компьютере с помощью программы STATISTICA 6.0. Учитывая частую встречаемость негауссовых распределений признаков, все количественные данные приведены в виде медианы с интерквартильным интервалом с применением процентиля.

Результаты

Таблица, в которой представлены основные показатели и наиболее значимые различия между больными с острым и хроническим подагрическим артритом, отражает неоднородность группы. Как и следовало ожидать, больные с хроническим артритом были старше, имели более длительный анамнез подагры, большее количество обострений в течение года. В начале исследования уровень мочевой кислоты (МК) был несколько выше у больных с хроническим артритом, в динамике различий по уровню МК не получено. Изначальный уровень СРБ не коррелировал с возрастом, длительностью болезни, количеством приступов артрита за предыдущий год.

На рис. 1 отражена положительная, статистически значимая ($p < 0,01$) динамика уровня СРБ у большинства больных в процессе терапии нимесилом. Так, медиана в начале исследования составила 14,1 (7,3-24,9) мг/л, а после проведенной терапии определялось практически трехкратное снижение уровня СРБ - до 5,1 (2,2-11,0) мг/л ($p < 0,0001$). Следует отметить, что наиболее

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, МЕДИАНА (НИЖНЯЯ И ВЕРХНЯЯ КВАРТИЛЬ)

	Острый артрит (n=33)	Хронический артрит (n=21)	p
Возраст, годы	47 (41-52)	51 (44-63)	< 0,05
Длительность болезни, годы	4,2 (2,0-5,0)	8,0 (5,0-20,0)	<0,01
Уровень МК до начала лечения, мкмоль/л	444,5 (356,0-512,0)	494,0 (325,0-600,0)	Нд
Уровень МК после купирования артрита, мкмоль/л	471,8 (400,0-547,0)	504,0 (396,0-580,0)	Нд
Количество приступов артрита за год до включения в исследование, n	4 (3-6)	8 (5-12)	<0,01
Уровень СРБ до начала лечения, мг/л	16,0 (7,3-24,0)	10,8 (8,1-24,9)	Нд
Уровень СРБ после лечения, мг/л	4,8 (2,2-9,0)	8,3 (3,5-11,8)	Нд

выраженное снижение отмечалось у больных с острым артритом: именно у них уровень СРБ изначально был несколько выше, по сравнению с больными с хроническим артритом, предварительно безуспешно принимавшими различные НПВП (табл.).

На рис. 2 представлено процентное содержание больных с различными уровнями СРБ в начале и в конце исследования. Обращало на себя внимание то, что по мере купирования артрита количество больных с уровнем СРБ ниже 10 мг/л увеличилось вдвое - с 14 до 29 чел. Тем не менее у 12 пациентов после окончания лечения уровни СРБ оставались выше 10 мг/л. У 6 было отмечено сохранение небольших болей в суставах при движении или пальпации. Средний уровень СРБ у них соста-

вил 14,6 (10,9-21,7) мг/л по сравнению с 4,9 (2,1-8,6) мг/л у 29 больных с полным купированием подагрического артрита ($p < 0,01$). У 6 больных из 12 при явной положительной динамике уровня СРБ и отсутствии воспалительных явлений в суставах сохранялся высокий уровень СРБ [в среднем 11,7 (10,1-15,9) мг/л].

Отчетливой динамики среднего уровня МК до и после окончания лечения не отмечалось [472 (400-550) и 477 (356-519) мкмоль/л соответственно]. По окончании терапии также не было выявлено достоверной связи уровней СРБ и МК.

Таким образом, динамическое обследование больных с острым и хроническим подагрическим артритом в процессе лече-

Рисунок 1

ДИНАМИКА СРБ У БОЛЬНЫХ С ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

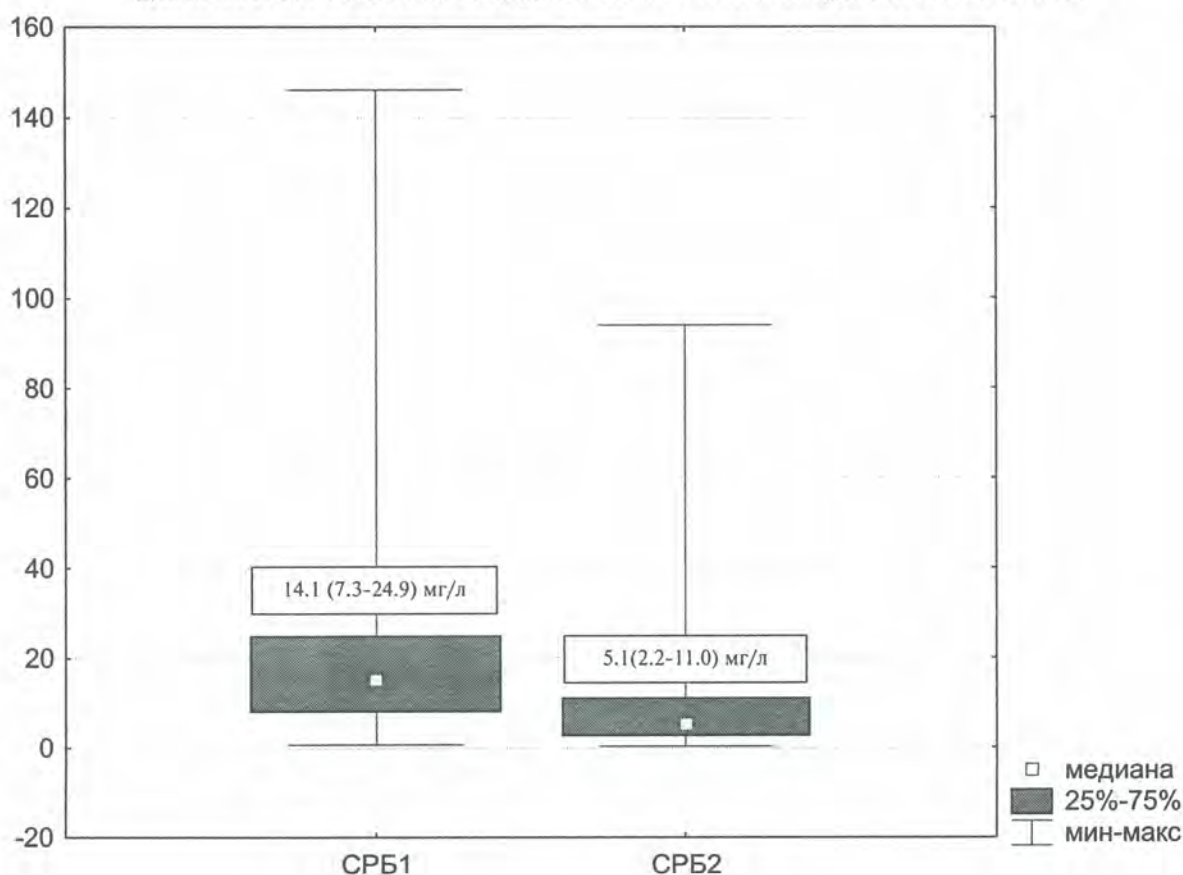
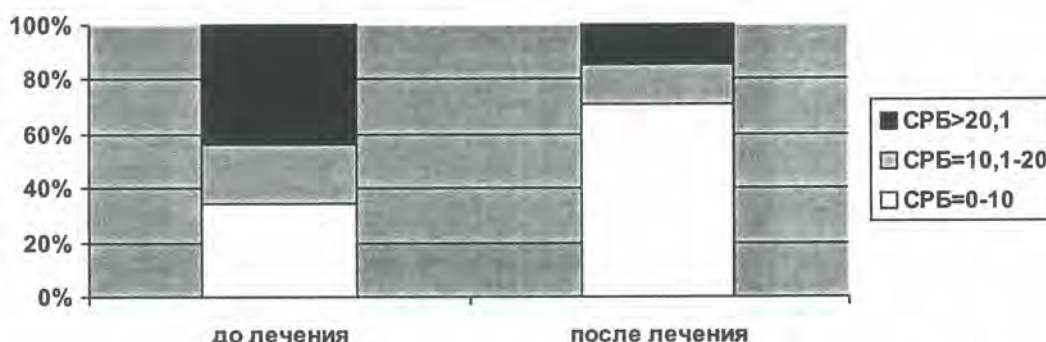


Рисунок 2

ПРОЦЕНТНОЕ СОДЕРЖАНИЕ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ УРОВНЯМИ СРБ ДО И ПОСЛЕ КУПИРОВАНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА



ния НПВП ингибитором ЦОГ-2 - нимесилом в течение 2-3 недель, показало, что

1. уровень СРБ был повышен у больных подагрой во время обострения артрита,
2. по мере купирования артрита уровень СРБ достоверно снижался. Медленное снижение СРБ при хроническом артрите и корреляция его уровня с остаточными признаками воспаления свидетельствовали о необходимости продления курса противовоспалительного лечения до полного исчезновения всех симптомов артрита,
3. использование СРБ как лабораторного показателя, отражающего степень воспаления, может помочь как в определении длительности, так и для оценки эффективности терапии.

Обсуждение

В литературе мы не встретили данных, свидетельствующих о повышении уровня СРБ при подагрическом воспалении, хотя абсолютно ясно, что подагрическое воспаление относится к одному из самых ярких в ревматологии. В связи с чем, помимо общепринятого осмотра и физикального обследования пациентов, мы использовали определение уровня СРБ в качестве лабораторного маркера воспаления. Этот выбор базировался на том факте, что среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки воспалительной активности, СРБ имеет особое значение. В сыворотках здоровых людей этот белок обнаруживается в следовых количествах, находящихся за пределами чувствительности стандартных лабораторных тестов (<10 мг/л). Фактически у 90% здоровых людей концентрация СРБ находится на уровне ниже 3 мг/л и у 99% - ниже 10 мг/л. На фоне воспаления, связанного с инфекцией, тканевым повреждением или аутоиммунными нарушениями, концентрация СРБ может увеличиваться в 1000 и более раз [5,9]. Мы полагали, что использование такого чувствительного маркера воспаления могло быть полезным для подтверждения не только явного, но и латентного воспаления в суставах при подагре и для подтверждения необходимости продолжительной терапии как острого, так и хронического подагрического артрита.

Полученные нами данные свидетельствуют о закономерном

факте более длительного анамнеза подагры с частыми обострениями и практическим отсутствием межприступного периода у больных с хроническим артритом [10]. В момент включения в исследование у этих пациентов отмечалась также более выраженная ГУ. Описываемый феномен низкого уровня МК в начале обострения [11] отмечен нами только у больных с острым подагрическим артритом. По мере отдаления сроков от начала артрита уровень МК начинал нарастать. У больных с хроническим артритом такой динамики уровня МК не отмечалось, что свидетельствует о строгой привязанности описанного феномена к началу обострения подагрического артрита. К концу наблюдения различия в уровнях МК среди больных с острым и хроническим артритом не получено.

Необходимо подчеркнуть, что больные, включенные в данное исследование, не подвергались строгому отбору. Единственным условием для включения был диагноз определенной подагры и наличие артрита. Таким образом, мы установили, что в целом уровень СРБ у больных подагрой во время обострения высок и сопоставим с обнаруживаемым при РА [6]. Этот показатель отражает высокую напряженность воспалительных реакций при подагре, несмотря на то, что в отличие от РА, при подагрическом артрите обычно вовлекается меньшее число суставов, длительность эпизодов артрита значительно короче и имеется определенный межприступный период.

Мы не исключили из исследования больных с хроническим подагрическим артритом, ранее принимавших НПВП. Интересно, что именно у них уровень СРБ оказался ниже, чем у больных с острым артритом. Представляется очевидной связь этих двух фактов. При этом мы установили ассоциацию между повышенным уровнем СРБ и сохранением воспалительных явлений в суставах у больных с неэффективностью предшествующей терапии НПВП, что говорит о перспективности определения этого маркера воспаления для принятия решения о сроках терапии, смены терапевтической тактики и др.

Выявленное повышение СРБ у больных подагрой в межприступном периоде, превышающее 10 мг/л, говорит о сохранении субклинического (латентного) воспаления и требует дальнейшего изучения данного феномена, в том числе как фактора кардиоваскулярного риска у этих пациентов [12,13,14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры - научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практич. ревматол., 2004, 1, 5-7
2. Якунина И.А., Макаров М.А., Северинова М.А. и др. Выявление кристаллов уратов в коленных суставах методом лаважа у больных с подагрой в межприступный период. Ревматол., 2002, 2, 52-52
3. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. Arthr. Rheum., 1991, 34, 2, 141-145
4. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. Тер. архив, 2003, 5, 75, 60-64
5. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 448-454
6. McInnes I.B. Rheumatoid arthritis: from bench to bedside. Rheum. Dis. Clin. North Am., 2001, 27, 373-387
7. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthr. Rheum., 1977, 20, 895-895
8. Highton J., Hessian P. A solid-phase enzyme immunoassay for C-reactive protein: clinical value and the effect of rheumatoid factor. J. Immunol. Meth., 1984, 68, 185-192

9. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. Кардиология, 1999, 2, 81-85
10. Wyngaarden J.B., Kelley W.N., eds. Gout and hyperuricemia. London, Grune & Stratton, 1976, 213-226
11. Schlesinger N., Baker D.G., Schumacher H.R., Jr. Serum uric acid during bouts of acute gouty arthritis. J. Rheum., 1997, 24, 11, 2265-2266
12. Festa A., D'Agostino R., Howard G., et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation, 2000, 102, 42-47
13. Mendall M.A., Strachan D.P., Butland B.K. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. Europ. Heart J., 2000, 1584-1590
14. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Circulation, 1999, 99, 237-242

Поступила 12.05.05

Abstract

I.A. Yakunina, V.G. Barskova, N.A. Lapkina, N.E. Abaitova, A.A. Baranov
CRP level changes in gout

Objective. To study CRP level during exacerbation of gout arthritis and after its cessation.

Material and methods. 41 male patients aged 30 to 73 years were included. Disease duration varied from 1 month to 28 years. 26 had acute and 15 - chronic arthritis. 27 pts had monoarthritis of the 1st metatarsophalangeal joint, 9 - oligoarthritis and 5 - polyarthritis. Mean duration of arthritis before the beginning of the treatment was 35 days. All pts were treated with nimesil 200 mg/day during 2-3 weeks. CRP level was assessed by solid phase immuno-enzyme assay before and after treatment.

Results. Elevated CRP level (median 14,1 (7,3-24,9) mg/l) at baseline was found in all pts irrespective of the arthritis character. After the treatment CRP level decreased to 5,19 (2,2-11,0) mg/l, $p < 0,0001$. Slow decrease of CRP at chronic arthritis and correlation of its level with residual inflammation signs proved necessity of treatment prolongation till complete disappearance of all signs of gout arthritis. CRP assay may help to determine duration of treatment course and to assess its efficacy.

Key words: *gout, nimesil, inflammation, CRP*