

Научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

Science — practikal Rheumatology

Ежеквартальный научно-практический журнал

Издатели:

Государственное учреждение
Институт ревматологии РАМН,
Ассоциация ревматологов России

Редакционный совет:

Э.Ш.Абасов (Баку)
Е.И.Алексеева (Москва)
В.В.Бадокин (Москва)
Т.В.Балахонова (Москва)
А.А.Баранов (Ярославль)
Н.Г.Гусева (Москва)
А.Б.Зборовский (Волгоград)
И.А.Зборовская (Волгоград)
Е.Ю.Картвелишвили (Тбилиси)
В.Н.Коваленко (Киев)
В.И.Коненков (Новосибирск)
Н.И.Коршунов (Ярославль)
О.М.Лесняк (Екатеринбург)
Г.А.Лыскина (Москва)
В.Н.Мазуров (Санкт-Петербург)
В.И.Макарова (Архангельск)
Л.В.Меньшикова (Иркутск)
Х.Михельс (Германия)
Э.Н.Оттева (Хабаровск)
В.П.Павлов (Москва)
С.Г.Раденска-Лоповок (Москва)
А.П.Ребров (Саратов)
А.В.Смирнов (Москва)
Н.Ф.Сорока (Минск)
В.Н.Сороцкая (Тула)
Н.П.Шилкина (Ярославль)
И.И.Шейтанов (Болгария)
А. Филиппович-Сосновска (Польша)
С.С.Якушин (Рязань)

Главный редактор: академик РАМН, д.м.н.,
профессор В.А.Насонова

Зам. главного редактора: член-корр. РАМН, д.м.н.,
профессор Е.Л.Насонов,
д.м.н., профессор
Р.М.Балабанова

Научный редактор: к.м.н. О.М.Фоломеева

Ответственный секретарь: д.м.н. Т.М.Решетняк

Зав. редакцией: к.м.н. В.Н.Амирджанова

Ответственный за номер: д.м.н., профессор
З.С. Алекберова

Информация, реклама: д.м.н. Л.Н.Денисов

Перевод: д.м.н. Ю.А.Олюнин

Редакционная коллегия:

д.м.н., профессор З.С.Алекберова
д.м.н. Л.И. Алексеева
д.м.н., профессор Л.П.Ананьева
д.м.н., профессор Л.И.Беневоленская
д.м.н. Н.В.Бунчук
д.м.н., профессор Н.Н.Кузьмина
д.м.н., профессор Э.С.Мач
д.м.н., профессор Ю.В.Муравьев
д.м.н., профессор В.А.Мякоткин
д.м.н., профессор А.И.Сперанский
д.м.н., профессор Н.А.Шостак
д.м.н. Ш.Эрдес

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Телефоны: главный редактор (499) 614-39-83
ответственный секретарь 8-909-164-17-95
зав. редакцией (499) 614-42-85

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном
комитете РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

Установочный тираж 5000 экз.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

© ГУ Институт ревматологии РАМН

№ 4
2007

Архив журнала
"Научно-практическая ревматология"
в сети Интернет
[http:// www. rheumatolog. ru](http://www.rheumatolog.ru)

Журнал входит в перечень периодических научных издания РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук (Бюллетень ВАК, 2, 2002)

Содержание журнала "Научно-практическая ревматология"
№ 4, 2007

Передовая

Editorial

Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева
Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации 4-9

S.F. Erdes, O.M. Folomeeva
Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population 4-9

Оригинальные исследования

Original studies

Т.А. Невская, А.А. Новиков., Е.Н. Александрова, Э.С. Мач, М.Н. Запругаева, А.И. Сперанский, Н.Г. Гусева., Л.П. Ананьева
Клиническое значение высокочувствительного С – реактивного белка при системной склеродермии 10-17

T.A. Nevskaya, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova, E.S. Mach, M.E. Zapryagaeva, A.I. Speransky, N.G. Guseva, L.P. Ananjeva
Clinical significance of high-sensitivity C- reactive protein in systemic sclerosis..... 10-17

О.В. Десинова , М.Н. Старовойтова, И.А. Гусева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Н.Г. Гусева
Особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром) 18-23

O.V. Desinova, M.N. Starovoytova, I.A. Guseva, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova , N.G. Guseva
Features of systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome (SS-RA overlap syndrome)..... 18-23

С.Ш. Шабанова, Л.П. Ананьева, Т.В. Попкова, Э.С. Мач, Д.С. Новикова, М.Н. Старовойтова, Л.Н. Кашишникова, Е.Л. Насонов
Традиционные кардиоваскулярные факторы риска и атеросклероз у больных системной склеродермией 24-30

S.S. Shabanova., L.P. Ananjeva, T.V. Popkova, E.S. Mach, D.S. Novikova, M.N. Starovoytova, L.N. Kashnikova, E.L. Nasonov
Traditional cardiovascular risk factors and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis..... 24-30

З.С. Алекберова, Н.М. Кошелева, Е.Н. Александрова, С.И. Хузмиева, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов
Антитела к аннексину-5 у беременных с системной волчанкой 31-34

Z.S. Alekberova, N.M. Kosheleva, E.N. Alexandrova, S.I. Husmieva, A.A. Novikov, E.L. Nasonov
Antibodies to annexin-5 in pregnant women with systemic lupus erythematosus..... 31-34

Т.Ю. Кочерова, Э.Н. Оттева
Клиническая картина ревматической полимиалгии у жителей Хабаровского края 35-40

T.Y. Kocherova, E.N. Otteva
Clinical picture of polymyalgia rheumatica in Khabarovsk region’s residents 35-40

М.А. Котовская, С.К. Соловьев, Н.Ю. Никишина., Е.Л. Насонов
Клиническое значение антител к нуклеосомам у больных «ранней» системной красной волчанкой. 41-46

M.A. Kotovskaya, S.K. Solovjov, N.Y. Nikishina, E.L. Nasonov.
Clinical significance of antinucleosome antibodies in patients with “early” systemic lupus erythematosus 41-46

Обзор

Review

С.К. Соловьев, Е.А. Асеева,
Место плазмафереза в лечении ревматических заболеваний 47-54

S.K. Solovjov, E.A. Aseeva
Place of plasmapheresis in the treatment of rheumatic diseases 47-54

Лечение ревматических заболеваний

Treatment of rheumatic diseases

В.Б. Максименко, Г.Н. Провоторова, Д.И. Лахин, И.А. Волкорезов, В.П. Ли, В.И. Сухинин, С.М. Рябова
Применение Сиофора (метформина) в лечении метаболического синдрома у больных подагрой в стационаре 55-59

V.B. Maximenko, G.N. Provotorova, D.I. Lahin, I.A. Volkoresov, V.P. Li, V.I. Suhinin, S.M. Ryabova
Siofor (metformin) administration in the treatment of metabolic syndrome in patients with gout in hospital 55-59

Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Е.С. Позднякова, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов
Инфликсимаб в терапии ревматоидного артрита. . 60-65

G.V. Lukina, Y.A. Sigidin, E.S. Posdnyakova, E.L. Luchihina, D.E. Karateev, E.L. Nasonov
Infliximab in the therapy of rheumatoid arthritis 60-65

М.С.Елисеев, В.Г.Барскова, Е.Л.Насонов
Применение хондропротектора пиаскледин® в терапии остеоартроза у больных подагрой 66-71

M.S. Eliseev, V.G. Barskova, E.L. Nasonov
Administration of chondroprotector piaskledin in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with gout 66-71

Педиатрическая ревматология	
<i>С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Г.Р. Мовсисян, Е.С. Федоров, С.В. Арсеньева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.А. Баранов</i>	
Ранний артрит у детей-первые результаты проспективного наблюдения	72-80

Наблюдения из практики	
<i>Т.М. Решетняк, С.Г. Раденска-Лоповок, К.В. Макаров, Н.В. Середавкина, Е.Л. Насонов</i>	
Аспергиллез при системной красной волчанке . . .	81-88

Вопросы методологии	
<i>В.Н. Амирджанова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф.Эрдес</i>	
Валидация индекса функциональной активности пациента с ревматоидным артритом(PAS)	89-96

Трибуна ревматолога	
<i>Юдина Н.В.</i>	
Болезни костно-мышечной системы взрослого населения Республики Тыва	97-100
<i>Г.Д. Джаватханов</i>	
Ревматологическая служба в Республике Дагестан	101-102

Информация	
<i>Адалимумаб в терапии ревматоидного артрита (обзор материалов Конгресса EULAR, 2007)</i>	
<i>З.С. Алекберова</i>	103-108
<i>Рекомендации EULAR по применению системной глюкокортикоидной терапии при ревматических заболеваниях</i>	109

Юбилей	
<i>Владимир Иванович Васильев</i>	110
<i>К сведению Авторы.</i>	111

Pediatric rheumatology	
<i>S.O. Salugina, N.N. Kuzmina, G.R. Movsisyan, E.S. Fedorov, S.V. Arsenjeva, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, A.A. Baranov</i>	
Early arthritis in children – first results of prospective follow up	72-80

Case reports	
<i>T.M. Reshetnyak, S.G. Radenska-Lopovok, K.V. Makarov, N.V. Seredavkina, E.L. Nasonov</i>	
Aspergillosis in systemic lupus erythematosus.	81-88

Questions of methodology	
<i>V.N. Amirdjanova, O.M. Folomeeva, S.F. Erdes</i>	
Validation of functional activity index in patients with rheumatoid arthritis (PAS)	89-96

Tribune of rheumatologist	
<i>Yudina N.V.</i>	
Musculo-sceletal system diseases in Republic of Tuva adult population	97-100
<i>G.D. Dzavathanov</i>	
Rheumatology service in Republic of Dagestan	101-102

Information	
<i>Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis (review of the 2007 EULAR Congress materials)</i>	
<i>Z.S. Alekberova</i> 102	103-108
<i>EULAR recommendations on systemic glucocorticoid therapy administration in rheumatic diseases</i>	109

Jubilee	
<i>Vladimir Ivanovich Vasiljev.</i>	110

ПЕРЕДОВАЯ

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНВАЛИДНОСТЬ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ш.Ф.Эрдес, О.М.Фоломеева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Хронические ревматические заболевания (РЗ) сопровождаются постоянной болью, скованностью, слабостью и утомляемостью и приводят к глубоким нарушениям функции суставов, позвоночника, мышц, а нередко — и ряда внутренних органов и систем. Все эти процессы негативным образом сказываются на дееспособности больного человека, снижая или полностью лишая его возможности выполнять присущие ему непрофессиональные и профессиональные функции и даже обслуживать себя в быту, то есть превращают его в инвалида.

Термин «инвалид» объединяет, по меньшей мере, два понятия. Во-первых, это недееспособный индивид, обычно с очевидными признаками врожденной или приобретенной патологии. Примечательно, что в словаре В.Даля значение слова «инвалид» интерпретируется еще более узко: «отслуживший, заслуженный воин, неспособный к службе за увечьем, ранением, дряхлостью», то есть автором подчеркивается главным образом плохое физическое и функциональное состояние человека.

В то же время «инвалид» в современной России — это больной или увечный человек, прошедший экспертизу в специальном государственном медико-социальном учреждении — Бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ), где было **официально** подтверждено наличие стойких отклонений (нарушений) в психическом, физическом или функциональном статусе, признана его неспособность к нормальной деятельности, прежде всего — к трудовой, и определена степень ограничения дееспособности (группа инвалидности).

Следует отметить, что последнее значение терминов «инвалид, инвалидность» малопонятно в большинстве других стран, где отсутствуют и структуры, аналогичные МСЭ, и система разделения ограниченно способных или недееспособных членов общества на инвалидов I, II или III групп.

К сожалению, в современном российском обществе только «получение инвалидности» дает воз-

можность пользоваться определенными социальными благами, прежде всего — льготным лекарственным и санаторным обеспечением.

В ежегодных отчетах Федерального Государственного учреждения Федеральное бюро МСЭ (ФГУ «ФБМСЭ») Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации содержатся сведения о численности больных, которые после обращения в поликлинику были направлены в региональные бюро МСЭ и которым была установлена (подтверждена, изменена) та или иная группа инвалидности. Понятно, что данные этих отчетов представляют не только и не столько функциональную характеристику пациентов с той или иной патологией, например, ревматологической, но и неизбежно отражают социальную ситуацию в современной России.

При этом их информативная ценность не вызывает сомнения. Эти официальные сведения дают возможность определить долю РЗ в бремени общегосударственной инвалидности населения России, получить абсолютные и относительные показатели инвалидности, обусловленной этой группой болезней, и изучить тенденцию в их динамике за определенный промежуток времени, что явилось целью настоящей работы.

Материал и методы

Изучены в динамике отчетные сводки ФГУ «ФБМСЭ» за 2001–2005 гг. о числе пациентов 18 лет и старше, *впервые* признанных инвалидами вследствие какой-либо болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс МКБ-10, БКМС) или хронической ревматической болезни сердца (IX класс МКБ-10, коды I 05-I 09, ХРБС), объединенных под термином РЗ. Рассмотрено распределение освидетельствованных лиц по группам инвалидности и по возрасту. Представленные показатели выражены в абсолютных числах (число инвалидов) и в уровне инвалидности (число инвалидов на 10 тыс. взрослого населения Российской Федерации, либо на 10 тыс. населения соответствующего возраста).

Отдельному анализу подвергнуты сведения об

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВО ПЕРВИЧНЫХ ИНВАЛИДОВ 3-Х ГРУПП С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СРЕДИ
ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ

Годы	Всего инвалидов		I группа		II группа		III групп.	
	Абс., чел	Уровень*	Абс., чел	%	Абс., чел	%	Абс., чел	%
БКМС								
2001	82282	5,7	3581	4,4	37754	45,9	40947	49,7
2002	81625	7,3	4017	4,9	36799	45,1	40809	50,0
2003	78834	8,9	3546	4,5	34764	44,1	40524	51,4
2004	99600	8,7	4763	4,8	48554	48,7	46283	46,5
ХРБС								
2001	11522	-	455	3,9	7516	65,2	3581	30,9
2002	10199	0,9	376	3,7	6589	64,6	3234	31,7
2003	9356	0,8	322	3,4	5939	63,5	3095	33,1
2004	10282	0,9	314	3,1	6693	65,1	3275	32,0
2005	11489	1,0	309	2,7	7133	62,1	4047	35,2

*Уровень инвалидности- количество инвалидов с РЗ на 10 тыс.взрослого населения

инвалидности, вызванной дорсопатиями, выделяемой в отчетах ФГУ «ФБМСЭ» из класса БКМС.

Кроме того, на основании данных доступной нам развернутой сводки Федерального Государственного статистического наблюдения о деятельности бюро МСЭ РФ за 2001г. изучены также величина , возрастная и качественная (группы инвалидности) структура пациентов тех же нозологических групп, признанных инвалидами *ранее и прошедших переосвидетельствование* в бюро МСЭ в указанном году (*«повторные»* инвалиды) , рассчитаны величины первичной , «повторной» и общей (первичные + «повторные» инвалиды) инвалидности взрослого населения РФ от всех причин и вклад РЗ в общую величину первичной и общей инвалидности за год.

Результаты

Изученная нами полная сводка Федерального Государственного статистического наблюдения о деятельности бюро МСЭ РФ за 2001г. об общей (первичная + «повторная») инвалидности позволила установить, что общее число пациентов с РЗ, освидетельствованных в бюро МСЭ Российской Федерации, равнялось 341 161 чел./год (293 309 чел.с БКМС и 47 852 чел.с ХРБС).Общее число инвалидов от всех причин в указанном году составило 3 296 313 чел./год (1 199 761 первичных +2 096 552 «повторных»).Таким образом, доля инвалидов в связи с РЗ превысила 10% от всех зарегистрированных в 2001г. в бюро МСЭ инвалидов России (10,35%).

Число больных РЗ, получивших инвалидность впервые, равнялось 93 804 чел./год (7,8% от всех «первичных» инвалидов в стране) ,а переосвидетельствованных – 247 357 чел./год (11,8% от всех повторно освидетельствованных),то есть первых было в 2,65 раза меньше, чем вторых.

Отношение первичных инвалидов к «повторным» в группе БКМС составило 1:2,6, а среди инвалидов с ХРБС это отношение оказалось еще ниже- 1: 3,15.

Инвалиды с БКМС составили 8,9% от общего числа освидетельствованных из всех классов заболеваний (доля первичных инвалидов с БКМС -6,9% от всего числа впервые признанных инвалидами и «повторных» -10,1% от всех прошедших переосвидетельствование в бюро МСЭ в 2001г.).Доля инвалидов вследствие ХРБС была значительно меньшей- всего 1,45% (менее 1% и 1,7% соответственно).

Динамика *первичной* инвалидности вследствие РЗ за 5 лет (2001-2005гг.) представлена в табл.1,из которой следует, что число инвалидов с болезнями ревматического круга увеличивается: в 2005г. первичная инвалидность в связи с БКМС (132 311 чел./год) на 60,1% превысила соответствующую величину в 2001г. (82 282 чел./год). При этом уровень инвалидности от БКМС (число инвалидов вследствие данной патологии на 10 тыс. взрослого населения РФ) возрос вдвое-с 5,7 до 11,5. Заметный подъем вышеназванных показателей произошел в 2004г. и особенно- в 2005г.

Иная картина наблюдается в отношении инвалидности от ХРБС. Во-первых , инвалидов с ревматическими поражениями сердца значительно меньше, чем инвалидов с БКМС, и их отношение имеет тенденцию к постоянному уменьшению.Так, число пациентов с ХРБС, впервые признанных инвалидами, в 2001г. было в 7,1 раза, а к 2005г.- уже в 11,5 раза меньше, чем нетрудоспособных вследствие БКМС.

Далее, из табл.1 видно, что как абсолютное количество, так и уровень первых (на 10 тыс.взрослого населения) оставались фактически неизменными на протяжении анализируемого 5-летия (соответственно около 10 тыс.чел. и 1,0 на 10 тыс. населения России).

В распределении больных по группам инвалидности внутри обеих нозологических когорт лиц, впервые признанных инвалидами (в связи с БКМС или в связи с ХРБС), заметных изменений за рассматриваемый период не произошло. Видно, что % инвалидов I группы колебался в пределах 4,2

– 4,9 при БКМС и 2,7 – 3,9 при ХРБС. Инвалиды II группы составляли соответственно 44,1-48,7% и 62,1-65,2%, а III группы- 46,5- 51,4% и 30,9-35,2%. Однако следует обратить внимание на тенденцию к некоторому снижению (в течение 5 последних лет) доли инвалидов I группы и росту инвалидов III группы среди больных ХРБС.

Табл.2 демонстрирует распределение первичных инвалидов БКМС и ХРБС по 3-м группам в зависимости от возраста выхода на инвалидность за 2002-2005гг. При этом условно выделяются возрасты: молодой (жен. до 44 лет, муж. до 49 лет), средний (жен.45-54 лет, муж. 50-59 лет) и пенсионный (жен.55 лет и старше и муж.60 лет и старше). Видно,что в группе пациентов с БКМС в течение первых 2-х лет анализируемого периода сохранялись относительно стабильные значения и по числу инвалидов в каждой возрастной группе, и по процентному соотношению между группами, и по числу инвалидов на 10 тыс.взрослых соответствующего возраста. Причем отмечалось некоторое преобладание -и в абсолютных цифрах, и в процентном отношении -лиц молодой возрастной группы (последние составляли 37,1-35,7% от общего числа).

инвалидами вследствие БКМС, то в 2005г. этот показатель увеличился почти втрое- до 26,8.

Сходная динамика отмечена и в отношении первичной инвалидности, связанной с наличием у пациентов ХРБС. Однако тот факт, что общее число таких инвалидов было существенно ниже по сравнению с БКМС, отразился в том, что и абсолютные размеры возрастных групп инвалидов с ХРБС по годам, и показатели их уровней инвалидности оказались на порядок ниже, чем при БКМС.

В сводках ФБМСЭ из класса БКМС выделяются в качестве причины инвалидности дорсопатии. Доля больных , впервые получающих инвалидность именно вследствие дорсопатий, среди всех инвалидов этого класса на всем протяжении наблюдения оставалась весьма существенной, хотя и проявляла тенденцию к уменьшению: от 44,4 -45,5% в 2001-2003гг. до 38-32% к 2004-2005гг.

Из табл.3, демонстрирующей распределение первичных инвалидов с дорсопатиями по группам инвалидности и по возрастным группам, видно, во-первых, что абсолютное число этих инвалидов из года в год увеличивалось (в 2005г. их было на 16% больше, чем 5 лет назад), хотя показатель уровня инвалид-

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ИНВАЛИДОВ С РЗ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ

Возр. Годы	Жен. до 44 лет Муж. до 49 лет			Жен. 45-54 лет Муж. 50-59 лет			Жен. 55 лет и > Муж. 60 лет и >		
	Абс.,чел.	%	Уровень*	Абс.	%	Уровень*	Абс.	%	Уровень*
БКМС									
2002	30261	37,1	4,7	24446	29,9	13,0	26918	33,0	9,1
2003	28136	35,7	4,3	25173	31,9	12,9	25525	32,4	8,7
2004	25803	25,9	4,0	25567	25,7	12,7	48230	48,4	16,5
2005	25419	19,2	3,9	28713	21,7	14,2	78179	59,1	26,8
ХРБС									
2002	3176	31,2	0,5	3350	32,8	1,8	3673	36,0	1,2
2003	2862	30,6	0,4	3197	34,2	1,6	3297	35,2	1,1
2004	2535	24,7	0,4	2967	28,9	1,5	4780	46,5	1,6
2005	2259	19,7	0,3	3144	27,4	1,6	6089	53,0	2,1

*Уровень инвалидности- количество инвалидов с РЗ на 10 тыс.населения соответствующего возраста

Однако, начиная с 2004г. и особенно заметно -в 2005г. произошло определенное количественное перераспределение между возрастными группами первичных инвалидов. В связи с некоторым уменьшением числа инвалидов молодого возраста и, главное, со значительным увеличением средней и особенно- пенсионной возрастных групп (почти в 3 раза по сравнению с 2002г.), к 2005г. доля последней увеличилась до 59,1%,а доля первой , наоборот, снизилась до 19,2%.Примечательно, что этот процесс привел к заметному увеличению так называемого уровня инвалидности в связи с БКМС, о котором говорилось выше, среди пенсионеров по возрасту. Так, если в 2002г. из 10 тыс. людей пенсионного возраста в среднем 9,1 чел. были признаны

ности мало изменился (3,3-3,7 на 10 тыс. взрослого населения). Во-вторых, большинству пациентов с дорсопатиями (60%) при первичном освидетельствовании устанавливалась инвалидность III группы, а доля инвалидов I группы не превышала 1,5%.

Далее, среди инвалидов вследствие дорсопатий до 2003г. явно преобладали лица молодого трудоспособного возраста (49,5-47,5%- жен. до 44 лет и муж. до 49 лет), и только 15% составляли пенсионеры по возрасту. К 2005г. последняя группа заметно увеличилась (почти в 2,5 раза по сравнению с 2001г.), и распределение инвалидов по трем возрастным группам (молодой, средний и пенсионный возрасты) стало почти равномерным (35,2%, 34,0% и 30,8% соответственно).

Таблица 2

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ИНВАЛИДОВ С ДОРСОПАТИЯМИ ПО ГРУППАМ ИНВАЛИДНОСТИ И ПО ВОЗРАСТУ

Группа Годы	Всего		I группа		II группа		III группа	
	Абс., чел		Уровень* Абс. . %		Абс. . %		Абс. . %	
2001	36518	-	604	1,65	14906	40,8	21008	57,55
2002	36538	3,3	610	1,7	14002	38,3	21926	60,0
2003	35925	3,2	529	1,5	13621	37,9	21775	60,6
2004	38192	3,3	563	1,5	14968	39,2	22661	59,3
2005	42281	3,7	645	1,5	15560	36,8	26076	61,7
Возраст Годы			Жен. до 44лет Муж. до49лет		Жен.45-54 года Муж. 50-59лет		Жен. 55 л. и> Муж. 60л. и >	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2001	-	-	18441	50,4	12752	34,9	5322	14,7
2002	-	-	18071	49,5	12936	35,4	5531	15,1
2003	-	-	17082	47,5	13341	37,2	5502	15,3
2004	-	-	15517	40,6	13586	35,6	9089	23,8
2005	-	-	14862	35,2	14376	34,0	13043	30,8

*Уровень инвалидности- количество инвалидов с дорсопатиями на 10 тыс.взрослого населения

Обсуждение

Проведенный анализ подтвердил , что РЗ вносят существенный «вклад» в такой важный показатель состояния здоровья населения России, как его трудоспособность, стойкое нарушение или утрата которой отражается в величине и уровне инвалидности.

В соответствии с доступными нам расширенными данными за 2001г., каждый 10-ый взрослый житель РФ имел инвалидность, обусловленную либо БКМС, либо (значительно реже)- ХРБС. Примечательно, что доля больных с РЗ , получивших инвалидность ранее и прошедших переосвидетельствование в данном году, среди всех повторно освидетельствованных инвалидов страны достигала почти 12%. Кроме того, изучение распределения инвалидов на первичных и повторных внутри нозологических групп БКМС и ХРБС выявило 2,6-3,15 –кратное преобладание последних (повторных) над первыми. Эти факты свидетельствуют о преимущественно «хроническом», многолетнем (часто –пожизненном) характере инвалидности у больных РЗ, что отмечалось нами ранее [1] .

Не вызывает сомнения, что изучение всей когорты живущих в России инвалидов с РЗ еще ярче продемонстрировало бы общественное бремя этих заболеваний. Ведь «стаж» инвалидности у значительной части ревматологических больных превышает 5 лет. Поэтому они переводятся в разряд «бессрочных», не требующих переосвидетельствования и, следовательно, не включаются в ежегодные статистические сводки МСЭ и как бы «исчезают» из анализа.

Хронические РЗ вынуждают большинство боль-

ных жить постоянно ,в течение многих лет и даже десятилетий не только со своей болезнью, но и с вызванной ею инвалидностью, обычно лишь утешаемой по мере прогрессирования заболевания. Ежегодно к этим «хроникам» присоединяются впервые заболевшие индивиды с официально установленной им первичной инвалидностью .Таким образом происходит накопление числа инвалидов с РЗ в обществе, грозящее постепенной инвалидизацией взрослой популяции населения страны.

В структуре причин инвалидности взрослого населения России, обусловленной всеми РЗ, как указывалось выше, основное место занимают приобретенные нетравматические заболевания опорно-двигательного аппарата. Так, например, в 2005г. доля инвалидов с БКМС среди всех первичных инвалидов с РЗ составила 92%,а инвалидов вследствие ХРБС- соответственно лишь 8%.

Однако кажущееся малозначимым в масштабе страны число больных с ХРБС, ежегодно впервые получающих инвалидность, должно ,по нашему мнению, привлечь внимание ревматологов.

Прежде всего, хотелось бы заменить в данном контексте термин «хронические ревматические болезни сердца», используемый ,в частности, в сводках ФБМСЭ, на более конкретный нозологический и морфологический диагноз- ревматический порок сердца (РПС).

Ведь именно тот или иной РПС приводит вследствие хронических гемодинамических нарушений к развитию сердечной недостаточности, стойким аритмиям и к инвалидизации пациента, ранее перенесшего острую ревматическую лихорадку (ОРЛ),

протекавшую с воспалительным поражением клапанов сердца.

Общеизвестно, что без ОРЛ не может сформироваться РПС. Почему же на фоне постоянно снижающейся первичной заболеваемости ОРЛ [2], носящей в настоящее время в России характер спорадической, остается неизменной величина первичного выхода на инвалидность вследствие РПС (ХРБС)? Так, судя по сводкам ФБМСЭ, в течение 5-ти последних лет эта цифра колебалась в пределах 9,35-11,5 тыс. человек в год (табл.1). И это при том, что первичная заболеваемость ОРЛ снизилась только за эти годы почти на 23% и не превышает в абсолютных цифрах 3 тыс. новых случаев/год, учитывая все возрастные группы населения страны.

В этом же ключе хотелось обратить внимание на своеобразную тенденцию в изменении соотношений между возрастными группами пациентов, впервые «получившими» инвалидность в связи с ХРБС (аналог-РПС) в течение 2002-2005гг.(табл.2). Налицо признаки «старения» этой категории инвалидов, выражающиеся, в частности, в уменьшении за 4-е года доли инвалидов молодого возраста с 31,2% до 19,7%, среднего возраста с 32,8% до 27,4% и значительном увеличении группы инвалидов пенсионного возраста- с 36,0% до 46,5% к 2004г. и до 53% к 2005г.Заметим, что еще более заметное перераспределение инвалидов в направлении старших возрастных групп наблюдалось в последние годы и в когорте БКМС.

Таким образом, РПС (или заболевания и состояния, существующие под этой нозологической маской) возникают как бы вне связи с ОРЛ и, кроме того, все чаще становятся причиной инвалидности лиц в возрасте 55-60 лет и старше. Оба эти положения противоречат хорошо известным закономерностям развития ревматического процесса и срокам формирования РПС.

Хорошо известно, что ОРЛ остается болезнью преимущественно детского и подросткового возраста. Недаром среди диагностических критериев начала ОРЛ на первом месте находится 7-15-летний возраст пациента [3].

Типичные РПС формируются в процессе первой атаки или ближайших рецидивов ОРЛ также у лиц молодого возраста. Установлено, например, что формирование митрального стеноза происходит в ходе ревматической атаки в течение 6,2 месяцев [4], что совпадает со временем эволюции грануломы Ашоффа-Талалаева.

Трудно представить, что образовавшийся в возрасте 15-25 лет РПС становится причиной ограничения или потери трудоспособности человека через много десятилетий после своего формирования. При этом этот процесс стал почему-то особенно заметным за последние два года.

Примечательно, что именно эти годы ознаменовались проведением активной, но не всегда

продуманной, политики реформирования отечественного здравоохранения, одним из существенных шагов которой явилась система монетизации ряда социальных льгот, в том числе по дополнительному лекарственному обеспечению (ДЛО). При этом возможность получения ДЛО или его денежного «эквивалента» непосредственно связывается не столько с наличием у человека самой болезни, сколько с принадлежностью его к определенным льготным категориям населения, среди которых важнейшее место занимает официально установленная инвалидность. Основанием для указанных медико-социальных реформ явился Федеральный закон от 22.08.2004г. №122-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».

По нашему мнению, именно с этим законодательным актом можно связать, во-первых, факт значительного увеличения за последние годы (особенно заметного в 2005г.) числа пациентов с РЗ, которым была впервые определена группа инвалидности. Это ярко видно на примере больных с БКМС, среди которых число инвалидов увеличилось за 2004г по сравнению с «дореформенным» 2003г. на 26%, а за 2005г. — почти на 68% (!) (табл.1). Кроме того, необходимость получения ДЛО привела массы отечественных пенсионеров и с заболеваниями сердца, расцененными как ХРБС (РПС), и с БКМС в бюро МСЭ для получения ими официального статуса инвалидов (табл.2).

Принцип выделения части населения для лекарственного обеспечения в ущерб другим категориям общества, по мнению Президиума Формулярного комитета РАМН (16.11.07, газета «Фармацевтический вестник» №11), «не имеет права на существование, ибо противоречит статье 41 Конституции РФ. Система лекарственного обеспечения, отработанная на модели ДЛО, должна быть распространена на все население страны *вне связи с инвалидностями и льготами*» (выделено нами).

Однако пока данный принцип существует. Это приводит, с одной стороны, к абсолютному росту, в ряде случаев- искусственному, количества инвалидов в стране. Ведь нередко врачи вынуждены направлять в МСЭ больных даже с начальными стадиями РЗ, например, с ранним ревматоидным артритом (РА), при вполне сохранной функциональной и профессиональной способности человека только с целью предоставления ему прав на льготное обеспечение, в первую очередь- лекарственное.

Понятно, что в такой ситуации имеющаяся у пациента группа инвалидности во многих случаях не отражает действительное снижение или утрату

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

*Т.А. Невская, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Э.С. Мач, М.Н. Запругаева,
А.И. Сперанский, Н.Г. Гусева, Л.П. Ананьева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Отсутствие надежных маркеров синтеза коллагена при системной склеродермии (ССД) обуславливает поиск суррогатных молекул, связанных с тканевым воспалением и/или сосудистым повреждением, которые предшествуют развитию фиброза.

Цель. Определить диагностическое и прогностическое значение высокочувствительного СРБ (вчСРБ) при ССД, его связь с активностью болезни и сердечно-сосудистой патологией; уточнить роль провоспалительных цитокинов в индукции синтеза острофазовых белков при ССД.

Материал и методы. Уровни вчСРБ, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-10 и рИЛ-2Р в сыворотке крови определены ИФА у 40 больных ССД и 24 лиц контрольной группы. Анализировалась связь с клиническими проявлениями заболевания, эндотелиальной дисфункцией, структурными изменениями капилляров, субклиническим атеросклерозом, суммарным коронарным риском и отдельными традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска. Инструментальное обследование включало широкопольную видеокапилляроскопию ногтевого ложа, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, ультрасонографию плечевой артерии. Для оценки прогностического значения СРБ проведен про- и ретроспективный анализ 51 больного ССД.

Результаты. Повышенные уровни вчСРБ обнаружены у 32% больных ССД и коррелировали с активностью, тяжестью ССД, HAQ и SNAQ. Выявлена положительная взаимосвязь вчСРБ с распространенностью кожного фиброза, интерстициальным поражением легких, артритом, лабораторными маркерами активности ССД (СОЭ, рИЛ-2Р) и ScI-70. Больные с быстро прогрессирующим течением болезни имели достоверно более высокие уровни СРБ в дебюте заболевания. Концентрация вчСРБ при ССД не зависела от характера и выраженности сердечно-сосудистой патологии, субклинического атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и продукции провоспалительных цитокинов.

Вывод. ВчСРБ при ССД отражает выраженность иммуновоспалительного процесса, коррелируя с маркерами Т-клеточной активации, и может служить показателем активности болезни, тяжести кожного и легочного фиброза.

Ключевые слова: *системная склеродермия, С-реактивный белок, фиброз, микроангиопатия, атеросклероз*

Системная склеродермия (ССД) — хроническое заболевание соединительной ткани, отличительными чертами которого являются генерализованный тканевый фиброз и ангиопатия [2]. Этиология и патогенез ССД остаются невыясненными, однако

имеются убедительные доказательства роли иммунного воспаления в эндотелиальной дисфункции и патофизиологии склеродермического фиброза [34].

С-реактивный белок (СРБ) является одним из ранних медиаторов системного воспаления, уровень которого в циркуляции повышается в 1000 и более раз в ответ на воздействие воспалительного стимула [8]. Острофазовый ответ с участием СРБ в качестве опсонина, активирующего систему комплемента,

Таблица 1
ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ВЧСРБ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ОСНОВНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ССД (N=40, MANN–WHITNEY U*, SPEARMAN R CORRELATION)

Признаки	Данные	p
Возраст, M±SD, годы	44,3±10,9	NS
Длительность, M±SD, годы	6,4 ±6,2	NS
Форма, % дССД/лССД	38/62	p<0,05*
Активность, баллы	2,5±2,3	p<0,0005
Тяжесть, % I / II степень	55/45	p=0,008*
Потеря веса, %	35	p<0,005*
Кожный счет, M±SD	11±10	p<0,01
Ротовая апертура, см	4,08±0,96	p<0,001
Палец-ладонное расстояние, см	0,99±1,4	p<0,001
Интердигитальное расстояние, см	15±3,3	p<0,01
Телеангиэктазии, %	38	NS*
Гиперпигментация, %	43	p<0,05*
Крепитация сухожилий, %	13	p<0,05*
Контрактуры, %	70	p<0,05*
Кальциноз, %	22	NS*
Мышечная слабость, %	15	NS*
Артрит/теносиновит, %	35	p<0,005*
Висцеральная патология		
Тяжесть поражения легких, % степень 0 / 1 / 2 / 3 / 4	7/40 /23/30/0	p<0,01
Тяжесть кардиальной патологии, % 0 / 1 / 2 / 3 / 4	65/18/17/0/0	NS
Тяжесть поражения ЖКТ, % 0 / 1 / 2 / 3 / 4	5/ 87/8/0/0	NS
Тяжесть поражения почек, % 0 / 1 / 2 / 3 / 4	97/3/0/0/0	p=0,02

включало определение веса и роста, на основании которых рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Артериальная гипертония диагностировалась при величинах САД выше 140мм рт.ст. и/или ДАД выше 90 мм.рт.ст. (Рекомендации ВОЗ и МОАГ, 1999) при условии отсутствия антигипертензивной терапии. Для определения суммарного коронарного риска (СКР) был использован алгоритм, рекомендованный ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Курение регистрировалось при наличии соответствующего анамнеза на протяжении года к моменту исследования. Для оценки изменений углеводного обмена и диагностики сахарного диабета использовались диагностические критерии ВОЗ (1999). Анализировались социальные и демографические данные, семейный анамнез по кардиоваскулярным заболеваниям (наличие ИБС или других атеросклеротических заболеваний у близких родственников: мужчин моложе 55 лет, женщин моложе 65 лет) и липидный спектр крови.

На момент исследования 12 (30%) больных ССД не получали болезнь-модифицирующую терапию. Остальные принимали низкие дозы глюкокортикоидов (28 чел., 70%), Д-пеницилламин (12 чел., 30%), циклофосфан (8 чел., 20%) и метотрексат (3 чел., 7%). Все вазоактивные препараты были отменены

Таблица 2
КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ССД (N=40)

Признаки	Данные
Сосудистые проявления	
Дигитальные язвы, % больных	28
Число язв у пациента, M±SD	2,7±2
Число язв в год, M±SD	6±4,8
Дигитальные рубчики, % больных	40
Raynaud’s Condition Score, M±SD	2,8±2,6
Оценка больным CP (BAII), M±SD	45 ±26
Оценка больным кожных язв (BAII), M±SD	16±31
Оценка врачом CP (BAII), M±SD	38 ±21
Оценка врачом кожных язв (BAII), M±SD	28±35
SHAQ BAII для боли, M±SD	0,97 ±0,96
SHAQ BAII для CP, M±SD	1,2 ±0,98
SHAQ BAII для кожных язв, M±SD	0,74 ±1,19
Тяжесть CP, % б-х 0 / 1 / 2 / 3 / 4 ст.	0/55/17/28/0
Эндотелий-зависимая вазодилатация, %	16,7±10,8
Комплекс интима-медиа сонных артерий, мм	0,89±0,17
Плотность капилляров, кап/мм	5,48 ±1,8
Средняя ширина капилляра (µm)	47,33±16,2
% расширенных капилляров	64,22±22,04
% измененных капилляров	75,9±21,3
% кустовидных капилляров	27,4±22,2
Периваскулярный отек, %	40
Геморрагии (наличие), %	50
Геморрагии (степень), % 1	26
2	7
3	17
Тип капилляроскопической картины, %	
Ранний	30
Активный	57
Поздний	13

как минимум за 1 неделю до начала исследования.

Двадцать четыре здоровых донора составили группу контроля, сопоставимую с основной по возрасту (45±9 г, p=0,5) и полу (все женщины).

С целью определения прогностического значения СРБ, мы изучили историю развития заболевания у 51 больного ССД, поступившего в ИР в период 2001–2003гг.; основные критерии включения: доступная информация о клинико-лабораторных данных и значениях СРБ на момент дебюта болезни до назначения терапии и последующий минимальный период наблюдения в Институте 4 года для определения характера течения ССД. Проанализировав временной интервал между началом заболевания и появлением тяжелой висцеральной патологии (2 степень тяжести по Th.Medsger), мы выделили две группы больных – с быстро прогрессирующим течением (тяжелая висцеральная патология развивалась на протяжении первых трех лет болезни) и медленно прогрессирующим (то же, но на более поздних сроках) течением. В обеих группах изучен дебют ССД, клинический симптомокомплекс и лабораторные данные первого года болезни с целью

возможного определения факторов прогнозирования дальнейшего течения заболевания и быстроты развития органного поражения.

Микроваскулярная патология была изучена у 30 больных ССД и 20 лиц контрольной группы методом *широкопольной видеокапилляроскопии* ногтевого ложа (ШКНЛ). Капилляры дистального ряда на 2-5 пальцах кистей исследованы на видеомикроскопе (Leica MZ6, DCC “Sony” DXC 107AP) при 20х и 800х увеличении. *Вазорегулирующая активность эндотелия* оценивалась с использованием проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином по методу D.Celermajer и соавт. (1992). Для получения в режиме двухмерного ультразвукового сканирования изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и линейной скорости кровотока в ней использовали систему ACUSON 128 XR, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц. Измерение *толщины комплекса интима-медиа* (ТИМ) проводилось при сканировании дистальной части правой и левой общих сонных артерий в продольном сечении. Рассчитывались ТИМправ., ТИМлев. и ТИМсред. – среднее арифметическое ТИМправ. и ТИМлев.

Исследование сывороточных уровней ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-10 and pИЛ-2P выполнено количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов, согласно рекомендациям фирмы изготовителя (EuroClone, UK).

Концентрацию СРБ в сыровотке крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом (фирма “Biomerica”, USA). Чувствительность метода составляла 0,1 мг/л. В группе больных, отобранных для ретроспективного анализа, концентрация СРБ определялась методом радиальной иммунодиффузии в агарозном геле, чувствительность метода – 0,1мг%.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики, непараметрические методы проверки статистических гипотез (Mann–Whitney U, Spearman r correlation). Для сравнения частот бинарных признаков в несвязанных группах проводился анализ таблиц 2х 2 с использованием точного критерия Фишера, критерия χ^2 .

Результаты

I. Оценка диагностического значения высокочувствительного СРБ у больных ССД

Средние уровни вч СРБ в сыровотках больных ССД были достоверно выше, чем в контрольной группе (14,7±7,9 мг/л и 5,2±2,4 мг/л, p<0,005). Повышенные уровни вчСРБ были обнаружены у 32% больных ССД (13/40) и коррелировали с активностью ССД (r=0,54, p<0,0005), тяжестью болезни (r=0,43, p=0,007), показателями НАQ (r=0,64,

p<0,0001) и SHAQ (r=0,65, p<0,0001).

Анализ органной патологии позволил выявить следующие закономерности:

1. Распространенные индуративные изменения кожи у больных ССД сопровождалась повышением уровня вчСРБ в крови. Установлена прямая корреляция между значениями вчСРБ и клиническими параметрами, отражающими тяжесть фиброза кожи и сухожильно-связочного аппарата: кожным счетом (r=0,39, p<0,01), размером ротовой апертуры (r=0,6, p<0,001), пальце-ладонным расстоянием (r=0,5, p<0,001) и интердигитальным расстоянием (r=0,44, p<0,01). Наличие диффузной гиперпигментации, сопровождающей генерализацию кожного фиброза, также было взаимосвязано с величиной вчСРБ (r=0,32, p<0,05).

2. Уровень вчСРБ в крови отражал тяжесть интерстициального поражения легких, коррелируя со степенью тяжести легочного фиброза (тяжесть от 0 до 4 баллов по шкале Th.Medsger, 1999) (r=0,43, p<0,01), и редукцией диффузионной способности легких (DLCO) (r=0,45, p<0,01).

3. Наличие у больных ССД воспалительных изменений в суставах и/или теносиновитов, подтвержденных при УЗ исследовании, сопровождалось повышением вчСРБ в крови (r=0,49, p=0,002).

Тяжесть общего состояния больного, оцениваемая по ВАШ и по шкале Th.Medsger, которая включает конституциональные симптомы (потеря веса), повышение гематокрита и анемию, также коррелировала с сывороточными уровнями вчСРБ (r=0,6, p<0,0001 и r=0,35, p<0,05, соответственно).

Обнаружена достоверная прямая корреляция вчСРБ со значениями СОЭ (r=0,4, p<0,01) и титром прогностически неблагоприятных ССД-специфических аутоантител Scl-70 (r=0,5, p<0,01).

Изучение цитокинов крови (ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-10 и pИЛ-2P) позволило выявить прямую связь вчСРБ с уровнями pИЛ-2P (r=0,5, p<0,01) (рис.1), маркера Т-клеточной активации и общепринятого в настоящее время лабораторного показателя активности ССД. Взаимосвязи с другими цитокинами, в том числе ИЛ-6, который индуцирует синтез острофазовых белков в печени, обнаружено не было.

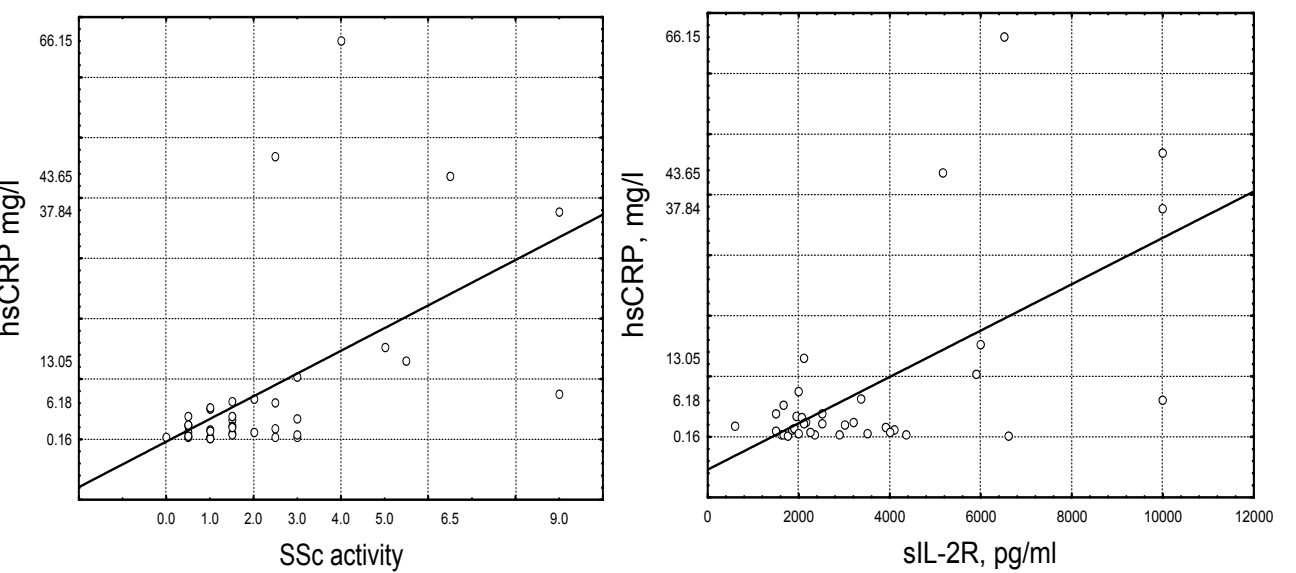
Таким образом, уровни вчСРБ в сыровотках больных ССД достоверно коррелировали с активностью и тяжестью болезни, клиническими проявлениями кожного и висцерального фиброза, а также с основными лабораторными показателями активности: СОЭ, Scl-70 и pИЛ-2P.

II. Анализ концентрации вчСРБ в зависимости от характера и выраженности микро- и макроваскулярной патологии при ССД

Патология сосудов у больных ССД оценивалась комплексно на основании клинических, морфологических (данные ШКНЛ, ТИМ сонных артерий) и функциональных (эндотелий-зависимая и

Рисунок 1

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЕЙ **вчСРБ** В КРОВИ БОЛЬНЫХ С АКТИВНОСТЬЮ ССД (N=40) И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ РИЛ-2Р (N=30) (SPEARMAN'S RANK CORRELATION)



эндотелий-независимая вазодилатация) показате-
лей (табл.2). Была выявлена высокая частота пора-
жения сонных артерий: утолщенная медиа (М-
ИМТ значения > 0,9 мм) и атеросклеротические
бляшки (М-ИМТ значения > 1,3 мм) обнаружены
у 33% (13/40) и 5% (2/40) больных соответствен-
но, преимущественно при быстропрогрессирую-
щем заболевании с тяжелым органным поражением
($r=0,33$, $p<0,05$) и поздней стадией ССД ($r=0,55$,
 $p<0,001$). Высокий СКР (≥ 20) имели 2% больных,
промежуточный (5-20) – 38%, низкий (<5) – 60%.
Распространенность традиционных кардиоваску-
лярных факторов риска в изучаемой группе была
следующей: повышение общего холестерина ≥ 200
мг/дл обнаружено у 11 больных (27,5%), ЛПВП <50
мг/дл – у 12 (30%), систолическое АД ≥ 140 мм рт.
ст. – у 4 (10%), курение – у 7 (17,5%), сахарный
диабет – у 2 (5%), ИМТ >25 кг/м² – у 9 (22,5%),
гиподинамия – у 10 (25%), отягощенный семей-
ный анамнез по кардиоваскулярным заболеваниям
– у 11 (27,5%). Проведенный корреляционный
анализ не выявил связи между значениями **вчСРБ** и
периферическими сосудистыми или кардиальными
проявлениями ССД, а также величиной СКР, ТИМ
сонных артерий и эндотелиальной дисфункцией.

III. Прогностическое значение **вчСРБ у больных
ССД (проспективный и ретроспективный анализ)**

Значение клинических симптомов и лаборатор-
ных показателей (в том числе **вчСРБ**) в дебюте забо-
левания в качестве предикторов дальнейшего тече-
ния ССД было изучено у 51 больного. Повышение
СРБ в начале болезни относилось к прогностически
неблагоприятным признакам дебюта ($10,03 \pm 9,5$ мг/
л и 3 ± 2 мг/л, $p<0,05$), наряду с такими клиничес-
кими характеристиками, как начало заболевания с
кожного процесса (54% и 17%, $p<0,005$), диффузное

поражение кожи (61% и 17%, $p<0,005$), клини-
чески маломанифестный СР (71% и 47%, $p<0,05$)
с быстрым развитием ишемических дигитальных
нарушений (31% и 5%, $p<0,05$), а также высокими
значениями СОЭ ($24,5 \pm 11,2$ мм/час и $17,2 \pm 8,3$ мм/
час, $p<0,05$) и наличием α -Scl-70 антител (50% и 0%,
 $p<0,05$).

*Примечание. Первая величина в парных сравнениях соот-
ветствует быстро-, вторая – медленнопрогрессирующему
течению ССД

Обсуждение

В работе установлено повышение уровней
вчСРБ в сыворотках больных ССД и установлена
их достоверная корреляция с основными пока-
зателями активности и тяжести заболевания, что
свидетельствует об адекватном острофазовом отве-
те при ССД, выраженность которого варьирует в
зависимости от клинических особенностей болез-
ни. Эти результаты согласуются с данными ряда
исследований о высоких значениях СРБ при ССД
[1,20,28] и других заболеваниях склеродермической
группы [33,24]. Ввиду отсутствия надежных марке-
ров синтеза коллагена для оценки активности этих
состояний, актуальным является использование в
этих целях таких суррогатных молекул, как **вчСРБ**,
отражающих степень иммунного воспаления, пред-
шествующего развитию фиброза.

Концепция иммунного воспаления в насто-
ящее время активно разрабатывается при ССД.
Обсуждается роль Т-лимфоцитов в активации
эндотелиальных клеток (гипотеза иммунной атаки
на эндотелий) и фибробластов (гипотеза иммунно-
го фиброза). Т-клеточная иммунная инфильтрация
в участках раннего склеродермического поражения,
а также наличие активированных Т-лимфоцитов
в периферической крови больных ССД позволя-

ют предположить, что Т-клетки могут напрямую (цитотоксическое действие γ/δ Т-лимфоцитов) или опосредованно [паракринное действие ИЛ-2, ИЛ-4 и трансформирующего фактора роста (ТФР)- β] играть ведущую роль в развитии сосудистого поражения и склеродермического фиброза. Нами установлена достоверная взаимосвязь сывороточных уровней вЧСРБ и рИЛ-2Р — маркера Т-клеточной активации, который является чувствительным лабораторным показателем активности ССД и используется в мониторинге терапии [3]. Следовательно, вЧСРБ может рассматриваться как дополнительный маркер иммуновоспалительного процесса у больных склеродермией.

Выявленная взаимосвязь уровня вЧСРБ с распространенностью кожного процесса и тяжестью поражения легких подтверждает роль иммунного воспаления в развитии органного фиброза при ССД. В настоящее время для оценки активности интерстициального заболевания легких используются инвазивные, дорогостоящие и требующие затрат времени процедуры (биопсия, исследование клеточного состава смыва при бронхоальвеолярном лаваже, компьютерная томография легких), интерпретация данных которых не всегда однозначна. Корреляция вЧСРБ с функцией и тяжестью поражения легких, оцениваемой по шкале Medsger и значениями DLCO, позволяет рекомендовать этот маркер для определения активности легочного процесса у больных ССД. При ряде фиброзных интерстициальных заболеваний легких (идиопатический фиброзирующий альвеолит, криптогенный легочный фиброз), повышенные уровни СРБ также коррелируют с нарушением функции легких и являются единственным надежным предиктором исхода [15,23]. Тяжесть поражения легких определяет прогноз ССД и в настоящее время является основной причиной летальности, следовательно, высокие уровни вЧСРБ в крови могут иметь прогностическое значение. Проведенный нами анализ клинических симптомов и лабораторных показателей дебюта заболевания в качестве предикторов последующего течения ССД выявил достоверную взаимосвязь между высокими уровнями СРБ и развитием тяжелой висцеральной патологии в первые 3 года от начала болезни. Аналогичные данные получены у больных неспецифической интерстициальной пневмонией и криптогенном фиброзом легких: повышение вЧСРБ являлось неблагоприятным прогностическим признаком, наряду с низкими значениями DLCO, высоким уровнем эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и снижением ЖЕЛ [11,18,25]. По-видимому, при данных хронических заболеваниях имеется общность патогенетических механизмов — универсальность тканевого ответа в виде усиления синтеза провоспалительных цитокинов, клеточного апоптоза и прогрессирующего фиброза. При этом высокие системные уровни

цитокинов и/или вЧСРБ предшествуют появлению клинических признаков болезни, ее прогрессированию и развитию осложнений [14].

В данной работе не обнаружено взаимосвязи вЧСРБ с микро- и макроvasкулярной патологией у больных ССД. Несмотря на разнообразие биохимических и иммунных нарушений, описанных при ССД, до настоящего времени не установлены существенных патогенетических ассоциаций, способных объяснить повреждение эндотелия. Предполагается, что реперфузионное повреждение и непосредственное воздействие цитотоксических Т-лимфоцитов (γ/δ ТКР субтип) способствуют развитию эндотелиальной дисфункции при ССД, в то время как вклад цитокинов (ФНО- α и др.), ЦИК и СРБ не столь значителен [9]. Возможно, что антитела к СРБ и церуллоплазмину, которые обнаруживаются соответственно у 30% и 45% больных ССД [6], уменьшают патогенное действие белков острофазового ответа на эндотелий.

Аутоиммунное воспаление при системных ревматических заболеваниях в настоящее время рассматривается как один из основных факторов риска развития раннего атеросклероза и связанных с ним кардиоваскулярных заболеваний. Предполагается, что вЧСРБ может являться связующим звеном между воспалением, коагуляцией и тромбозом. Так, установлено, что вЧСРБ обладает прямым про-атерогенным действием на сосудистую стенку, стимулируя продукцию цитокинов и молекул адгезии, а также способствует захвату окисленных ЛПНП клетками моноцитарно-макрофагальной системы, увеличивает в них экспрессию цитокинов, матриксной металлопротеиназы 1 и тканевого фактора, который инициирует каскад сериновых протеаз коагуляционной системы [17]. В то же время при ССД механизм взаимосвязи аутоиммунного воспаления и атеросклеротического поражения сосудистой стенки мало изучен. В нашей работе атерогенный липидный профиль, субклинический атеросклероз сонных артерий и суммарный коронарный риск не ассоциировались с повышенными значениями вЧСРБ. В исследовании E. Borba и соавт. (2005) также не обнаружена корреляция вЧСРБ с дислипидемией при ССД [10]. Следовательно, несмотря на связь с активностью болезни, высокие значения вЧСРБ в крови больных ССД не ассоциируются с увеличенным риском развития атеросклероза. Возможно, необходимы дополнительные факторы для реализации атерогенного эффекта вЧСРБ (гипергликемия, курение, высокий ИМТ, и т.п.). Также требует уточнения вопрос об ускоренном атерогенезе при ССД, во многих исследованиях частота развития атеросклеротического поражения сосудов и значения ТИМ у больных были сопоставимы с популяционными [4,29]. К настоящему времени нет однозначных данных и в отношении роли вЧСРБ в атерогенезе при ряде других ревматических

заболеваний (анкилозирующем спондилите, СКВ) [27]. Причина отсутствия прямых корреляционных связей может заключаться и в том, что вЧСРБ является чувствительным, лабильным показателем, который нормализуется на фоне иммуносупрессивного лечения ревматических заболеваний, в то время как структурные и функциональные изменения сосудов (в генезе которых он, возможно, играет роль) сохраняются без существенной динамики.

Механизмы индукции острофазового ответа при ССД требуют дальнейшего изучения. Мы не обнаружили корреляции вЧСРБ с ИЛ-6 — провоспалительным цитокином, индуцирующим синтез острофазовых белков в печени. Аналогичные результаты приведены в работе E. Smith и соавт. [28].

ЛИТЕРАТУРА

- Алекперов Р.Т., Баранов А.А., Абайтова Н.Е. Клинические ассоциации С-реактивного белка при системной склеродермии. Тер.архив, 2006, 78 (6), 30-35.
- Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М., 1993, 13.
- Невская Т.А., Гусева Н.Г., Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии. Ревматология, 2006, 4, 17-24.
- Akram M. R., Handler C. E., Williams M. et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. Rheumatology, 2004, 30, 2435-2501.
- Barnes E.V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. Lupus, 2005, 14(8), 576-582.
- Bell S.A., Faust H., Schmid A., Meurer M. Autoantibodies to C-reactive protein (CRP) and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases. Clin.Exp.Immunol., 1998, 113(3), 327-332.
- Bisoendial J., Kastelein M.P., Levels J.H.M. et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. Circ.Res., 2005, 96, 714-716.
- Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive protein. J.Biol.Chem., 2004, 47, 487-490.
- Blann A.D., Illingworth K., Jayson M.I. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. J.Rheumatol., 1993, 20(8), 1325-1330.
- Borba E.F., Borges C.T., Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. Rheumatol. Int., 2005, 25(5), 379-383.
- Bradley J., McAlister O., Elborn S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. Eur.Respir. J., 2001, 17(4), 712-715.
- Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J. Rheumatol., 2000, 27, 155-160.
- Danenberg H.D., Szalai A.S., Swaminathan R.V. et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. Circulation, 2003, 108, 512-520.
- Forrester J.S. Common ancestors: chronic progressive diseases have the same pathogenesis. Clin. Cardiol., 2004, 27(4), 186-190.
- Fujita J., Yamadori I., Suemitsu I. et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. Respir. Med., 1999, 93(2), 113-118.
- Hattori Y., Matsumura M., Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. Cardiovasc.Res., 2003, 58, 186-195.
- Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk or mediator in atherogenesis? Hypertension, 2004, 44, 6-11.
- Levy H., Kalish L.A., Huntington I. et al. Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol., 2007, 42(3), 256-262.
- Li J.J., Fang C.H. C-reactive protein isn't only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. Med.Hypothesis, 2004, 62, 499-506.
- Lippi G., Caramaschi P., Montagnana M. et al. Lipoprotein-a and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. Clin. Chim. Acta, 2006, 364(1-2), 345-348.
- Medsgar T.A., Silman A.J., Steen V.D. et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J.Rheumatol., 1999, 26, 2159-2167.
- Merkel P., Herlyn K., Martin R. et al. Measuring Disease Activity and Functional Status in Patients With Scleroderma and Raynaud's Phenomenon. Arthr.Rheum., 2002, 46, 2410-2420.
- Nagata N., Nagatomo H., Yoshii C. et al. Features

Таким образом, наши данные свидетельствуют об адекватном острофазовом ответе при ССД, выраженность которого взаимосвязана с активностью болезни, тяжестью органного фиброза и маркерами Т-клеточного иммунного воспаления. Следовательно, определение в крови больных ССД концентрации вЧСРБ целесообразно для мониторинга активности иммунопатологического процесса. На основании ретро-и проспективного анализа группы больных ранней ССД показано, что повышение уровней вЧСРБ в дебюте заболевания свидетельствует о высокой активности иммунного воспаления, и такие больные нуждаются в более активной терапии и динамическом наблюдении в плане возможного развития тяжелой легочной

- of idiopathic pulmonary fibrosis with organizing pneumonia. *Respirat.*, 1997, 64(5), 331-335.
24. Nakada Y., Simajiri M., Shimabukuro M. et al. An elderly case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 1991, 28(6), 811-816.
 25. Ohhata I., Ochi T., Hanamoto S. et al. Prognosis of idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.*, 1994, 32(11), 1049-1055.
 26. Pandolfi A. C-reactive protein: a potential new molecular link between inflammation, thrombosis and vascular cell proliferation. *Cardiovasc.Res.*, 2005, 68, 3-4.
 27. Sari I., Okan T., Akar S. et al. Atherosclerotic lesion of the vessels in systemic lupus erythematosus in males: relations with concentration of C-reactive protein. *Ter. Arkh.*, 2005, 77(6), 61-65.
 28. Smith E.A., Kahaleh M.B., LeRoy E.C. The acute phase response in scleroderma. Differing responses to intravenous PGE1. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 1986, 4(4), 341-345.
 29. Stafford L., Englert H., Gover J. and Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann.Rheum.Dis.*, 1998, 57, 476-479
 30. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthr.Rheum.*, 1997, 40, 1984-1991.
 31. Stuart R.A., Littlewood A.J., Maddison P.J., Hall N.D. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 1995, 13(1), 17-22.
 32. Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimbürger M. et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*, 2001, 104, 1887.
 33. Tada Y., Onoue H., Koarada S. et al. A case of idiopathic fibrosing mediastinitis presented with bilateral pleural effusion. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2002, 25(2), 177-180.
 34. Trojanowska M., Le Roy E.C., Kekes B. and Krieg T. Pathogenesis of fibrosis: type I collagen and the skin. *J.Mol.Med.*, 1998, 76, 266-274.
 35. Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann.Rheum.Dis.*, 2001, 60, 592-598.
 36. Verma S., Kaliszewski M.A., Li S. et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function. Further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004, 109, 2058-2067.

Поступила 10.08.07

Abstract

T.A. Nevskaya, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova, E.S. Mach, M.E. Zapryagaeva, A.I. Speransky, N.G. Guseva, L.P. Ananjeva

Clinical significance of high-sensitivity C- reactive protein in systemic sclerosis

Objective. To determine diagnostic and prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in systemic sclerosis (SS), to define relationship of this factor with activity of the disease and cardiovascular pathology, to assess role of pro-inflammatory cytokines in induction of acute phase proteins synthesis in SS.

Material and methods. Serum levels of hsCRP, interleukin (IL) 6, IL 1 β , IL1ra, IL 10, sIL2r were evaluated by enzyme immunoassay (EIA) in 40 pts with SS and 24 subjects of control group. Relationship with clinical features of the disease, endothelial dysfunction, capillaries structure changes, sub-clinical atherosclerosis, total coronary risk and some traditional cardiovascular risk factors was analyzed. Instrumental assessment included nailfold capillaroscopy, sonographic duplex examination of carotids, brachial artery sonographic examination. HsCRP prognostic significance was assessed in 51 pts with SS.

Results. Elevated levels of hsCRP were found in 32% of SS pts and correlated with activity and severity of the disease, HAQ and SHAQ. Direct correlation of hsCRP with skin fibrosis distribution, interstitial lung disease, arthritis, laboratory indices of SS activity (ESR, sIL2r) and Scl-70 was revealed. HsCRP concentration in SS did not depend on character and intensity of cardiovascular pathology, subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and proinflammatory cytokines production.

Conclusion. HsCRP in SS reflects intensity of immuno-inflammatory process, correlates with T-cell activation markers and can be used as index of the disease activity, severity of skin and lung fibrosis.

Key words: *systemic sclerosis, C-reactive protein, fibrosis, microangiopathy, atherosclerosis*

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ФОРМЫ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ССД-РА OVERLAP-СИНДРОМ)

О.В.Десинова, М.Н.Старовойтова, И.А.Гусева, А.А.Новиков, Е.Н.Александрова, Н.Г.Гусева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Выявить клинико-лабораторные, иммунологические и иммуногенетические особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА).

Материал и методы. Обследованы 32 больных с ССД-РА (1 муж. и 31 жен.) в возрасте от 22 до 74 лет, с началом заболевания в возрасте от 18 до 69 лет, длительностью заболевания от 1 года до 35 лет. Комплексное обследование включало общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные методы, широкопольную капилляроскопию ногтевого ложа; части больным проводилось магнитно-резонансная томография кистей. Определялись ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, циркулирующие иммунные комплексы, С-реактивный белок, антитела к цитруллинированному полипептиду, проводилось тестирование аллелей гена DRB1.

Результаты. Особенности ССД-РА явились: преобладание лимитированного поражения кожи, менее выраженная периферическая и висцеральная симптоматика ССД наряду с наличием эрозивного артрита, высокая лабораторная и иммунологическая активность, включая сывороточные антифофоизомеразные антитела, более частая ассоциация с DR B1*01.

Заключение. ССД-РА имеет свои клинические особенности и формируют своеобразный облик субтипа ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, ревматоидный артрит, перекрестная форма

Перекрестная форма системной склеродермии (пССД) представляет собой сочетание ССД с другими системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ); наиболее частыми являются сочетания ССД и полимиозита (ССД-ПМ), ССД и ревматоидного артрита (ССД-РА). Большинство исследователей полагают, что перекрестные формы имеют генетическую основу, наблюдаются относительно часто (от 5 до 20% от ССД всех форм) и классификационно могут быть представлены как особая клиническая форма СЗСТ (ССД, ПМ и др.). Перекрестная форма ССД включена в отечественную и ряд зарубежных классификаций ССД (Н.Г.Гусева, Е.С.Ле Roy) и является типичным представителем overlap-синдромов в ревматологии [1,2,3].

Суставной синдром является одним из наиболее частых проявлений ССД, имеет большое диагностическое и дифференциально-диагностическое значение. Сходство склеродермического и ревма-

тоидного полиартрита неоднократно обсуждалось в литературе [4]. При наличии у больных ССД выраженного полиартрита с диагностическими признаками РА (множественные эрозии и др.), когда имеются критерии обоих заболеваний, речь идет о перекрестной форме ССД-РА [5]. Клинико-рентгенологическое сходство дополняется нередким обнаружением ревматоидного фактора (РФ), однако чаще выявляются антинуклеарные антитела (АНФ) и антитела к топоизомеразе I (a-Scl-70) [6,7]. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) являются высокоспецифичным диагностическим маркером РА, так как более чем в 80% случаев обнаруживаются в сыворотке больных РА. АЦЦП были обнаружены F.Ingegnoli и соавт. при исследовании сывороток 75 больных ССД у 8 (10,6%), эти пациенты были также позитивны по РФ; отмечена прямая корреляция АЦЦП с артритом и эрозивными изменениями в суставах [8]. Японскими исследователями проводилось определение АЦЦП в сыворотках 159 больных: 114 пациентов с ССД, 14 – с РА, 7 – с ССД-РА, 20 – с синдромом Шегрена. Повышение АЦЦП отмечено соответственно у 2,6%; 64%; 86% и 4,2% пациентов.

У больных ССД и ССД-РА, имеющих повышенные титры АЦЦП, наблюдались артралгии и интерстициальный легочный фиброз[9].

Обнаруживается и некоторая общность морфологических черт при биопсии синовии у больных ССД-РА: продуктивный васкулит, лимфоплазмочитарная инфильтрация, очаговая пролиферация покровных клеток и фибробластов синовии [1]. Работы по изучению распределения HLA антигенов при перекрестных формах немногочисленны. Иммуногенетические исследования, проведенные японскими учеными, выявили у 4 из 5 обследованных больных ССД-РА наличие гаплотипа HLA DR4, 53; DQ A1*0301; DQ B1*04 [6].

В настоящей работе представлена клинико-лабораторная, иммунологическая и иммуногенетическая характеристика перекрестной формы ССД-РА в сопоставлении с классической (типичной) ССД (кССД).

Материал и методы

Наблюдались 32 больных с перекрестной формой ССД-РА (табл.1), удовлетворявших отечественным (Н.Г.Гусева, 1993) и зарубежным (ACR, 1980) критериям ССД и одновременно имевших не менее 4 диагностических критериев РА (ARA, 1987), были обследованы в динамике; сроки наблюдения составили от 2 до 22 лет, в среднем 7,74+ -5,76 лет. Группу сравнения составили 100 больных с классической (к)ССД, наблюдавшихся в тот же период (1998 – 2007 гг.).

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ССД-РА И КССД		
Параметры	ССД-РА n=32	кССД n=100
Пол: Ж : М	31:1	90:10**
Возраст средний (годы)	48,6±14,8	48,4±12,9
Длительность болезни (годы)	11,5 ±9,0	10,6±7,4
Течение заболевания; n(%)	0	14 (14%)
Острое	7 (22%)	22 (22%)
Подострое	25 (78%)	64 (64%)
Хроническое		

**p<0,04

Клиническое обследование включало характеристику кожного и суставного синдрома, сосудистых и висцеральных проявлений заболевания. Кожный счет определялся по модифицированной методике G.P.Rodnan [10]. Суставные проявления заболевания регистрировались по данным клинического и рентгенологического обследования. Проводилась оценка суставного синдрома с использованием: Health Assessment Questionary (HAQ) – оценка функционального статуса больного, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли, общего счета болез-

ненных суставов (53 сустава), общего счета припухших суставов (44 сустава). Структурные изменения капилляров оценивали по результатам широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа (ШКНЛ) с помощью бинокулярного микроскопа фирмы Leica MZ6 при увеличении 20х. Магнитно-резонансная томография (МРТ) костей запястий и фаланг кистей проводилась аппаратом ARTOSCAN-C фирмы Esaote (Italy) для периферических отделов скелета в режимах: градиентное Эхо T1 и T2 взвешенные режимы, 3D-T1 взвешенный режим у 12 пациентов ССД-РА.

Помимо общепринятых лабораторных исследований проводилось определение С-реактивного белка (СРБ) методом радиальной иммунодиффузии, титров РФ методом латекс-агглютинации, АНФ иммунофлюоресцентным методом и на культуре клеток Нер2 с регистрацией титра и типа свечения, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом нефелометрии, АЦЦП с использованием коммерческих наборов фирмы AXIS-SHIELD (UK). Иммуногенетическое исследование включало тестирование аллелей гена DRB1 *01, *02 (*15, *16), *03, *04,. *05 (*11,*12), *06 (*13,*14), *07,*08, *09, *10, выполнялось низкоразрешающим методом с помощью аллельспецифических праймеров в мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При статистической обработке полученных результатов использовали непараметрические методы анализа (критерий U Манна-Уитни; корреляция Спирмена, критерий Фишера).

Результаты и обсуждение

Характеристика больных ССД-РА. Общая характеристика больных ССД-РА в сопоставлении с кССД представлена в таб.1. Характерное для ССД преобладание женщин прослеживается и в группе ССД-РА. Средний возраст больных и длительность заболевания были близкими. У большинства больных ССД-РА отмечалось хроническое течение (78%), реже – подострое (22%); острое быстро прогрессирующее течение не наблюдалось. Клинико-лабораторная характеристика больных дана в таб.2. Синдром Рейно (СР) выявлен у всех больных ССД-РА и прогрессировал у 10 пациентов (31%) с развитием рецидивирующих дигитальных трофических нарушений – рубчиков и язвочек на кончиках пальцев. Преобладал лимитированный тип поражения кожи – у 31 пациента (97%) и лишь у 1 больной (3%) – диффузный. Кожный счет – от 2 до 8 баллов, в среднем 3,37±1,07 балла. Поражение суставов (артралгии, артриты) было у всех больных, и нередко превалировало в картине заболевания. Чаше в процесс вовлекались проксимальные межфаланговые (ПМФС) и пястно-фаланговые (ПяФС) суставы кистей, лучезапястные (87%), коленные (72%) и локтевые суставы (50%). Поражение мелких суста-

Таблица 2

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ССД-РА И ССД

	ССД-РА n=32		ССД n=100	
	п	%	п	%
Синдром Рейно	32	100	100	100
Дигитальные трофические нарушения:	10	31	66	66 *
Рубчики, язвочки некрозы	0	0	16	16
Кожный синдром (ССД)	32	100	100	100
Лимитированное поражение	31	97	77	77
Диффузное поражение	1	3	23	23
Гиперпигментация	11	34	48	48
Телеангиоэктазии	11	34	60	60***
Кальциноз	10	31	41	41
Остеолиз	8	25	37	37
Суставной синдром(артралгии, артриты)	32	100	72	72
эрозивный артрит	26	81	0	0
Ревматоидные узелки	6	19	0	0
Сгибательные контрактуры	26	81	91	91
Мышечный синдром (миалгии)	0	0	7	7
Гипотония пищевода	21	66	89	89**
Поражение легких	25	78	90	90
билатеральный базальный пневмофиброз	16	50	69	69
фиброзирующий альвеолит	9	28	21	21
легочная гипертензия	4	12,5	12	12
Поражение сердца	21	66	67	67
Блокады	17	53	43	43
Аритмии	3	9	27	27
Очагово-рубцовые изменения	1	3	11	11
Перикардит	1	3	13	13
Поражение почек	0	0	2	2
Нв< 110г/л	7	22	8	8
СОЭ >20 мм/час	23	72	32	32*
γ-глобулины >20%	26	81	43	43***
Серомукоид >0,27	19 (n=24)	79	53	53*
РФ ≥80	23	72	25	25*
АЦЦП	3 (n=15)	20	0 (n=10)	0
АНФ≥80	15	47	83	83
АНФ Her2	24 (n=25)	96	73(n=80)	91
Наличие a-Scl-70	7 (n=25)	28	44	44
Наличие ACA	0 (n=25)	0	13	13
Наличие a-RNP	7 (n=25)	28	10	10*
СРБ	8	25	14	14
ЦИК более 130 ед ОП	30	94	68	68

*p <0,05 **p <0,04 ***p <0,02

вов кистей было симметричным, сопровождалось утренней скованностью более часа у всех пациентов. Общее число болезненных суставов – от 4 до 32 суставов, в среднем составило 15,25±6,01; общее число припухших суставов – от 2 до 24 суставов, в среднем – 10,90±5,18. Величина ВАШ боли колебалась от 51 мм до 84 мм, в среднем 67,6± 9,7 мм, значения НАQ – от 0,5 до 2,2. Сгибательные контрактуры суставов кистей имелись у 26 боль-

ных (81%), крупных суставов (плечевых, локтевых) – у 2 пациентов (6%). Остеолиз ногтевых фаланг, имелся лишь у 1/4 части больных, кальциноз мягких тканей – у 10 пациентов (31%). В 6 случаях появлялись ревматоидные узелки (РУ) в активный период заболевания; ульнарная девиация кисти развилась у 14 пациентов (44%); атрофия межостных мышц тыла кисти имела место у 30 (94%). По данным рентгенографии эрозивный процесс в суставах кистей (костей запястья; ПяФС, ПМФС) выявлен у 26 больных (81%): наряду с поверхностными единичными эрозиями у 15 (47%) имелись множественные эрозии у 9 больных (28%), анкилоз костей запястий – у 2 пациенток (6%), болеющих около 9 лет. Две трети из 12 обследованных пациентов с ССД-РА на МРТ имели картину синовита и эрозивные изменения в суставах запястья и ПяФС; более половины больных – множественные кисты костной ткани; реже отмечался отек костного мозга (табл.3). Поражение внутренних органов отмечалось достаточно часто (табл. 2). Легочная патология

Таблица 3

МРТ ИЗМЕНЕНИЯ В КИСТЯХ У ПАЦИЕНТОВ ССД-РА, N=12

МРТ изменения	ССД-РА	
	п	%
Отек костного мозга	2	17
Кисты	8	67
Эрозии	9	75
Синовит	10	83

выявлена у 25 человек (78%). Одышка при физической нагрузке беспокоила 13 пациентов (41%), малопродуктивный сухой кашель – у 8 (25%); крепитация в базальных отделах легких выслушивалась у 9 больных (28%). Рентгенологические изменения в виде билатерального базального пневмофиброза имелись у 16 больных (50%) и у 9 (28 %) – диффузное интерстициальное поражение по типу фиброзирующего альвеолита. Снижение ФЖЕЛ зафиксировано у 12 больных (37,5%): более выраженное до 50-69% – у 8 и небольшое до 70-80% – у 4 больных. Жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца, дискомфорт и боли за грудиной предъявляли 1/3 больных. ЭКГ изменения миокарда обнаружены у 21 (66%) больных: нарушение внутрижелудочковой проводимости (частичные или полные блокады ножек пучка Гисса) – у 17 (53%); нарушения ритма (предсердные и желудочковые экстрасистолы) – у 3 (9%); очагово-рубцовые изменения – у 1 больной (3%), страдающей ССД-РА около 35 лет. По данным Эхо-КГ у 4 (12,5%) пациентов имелась легочная гипертензия (СДЛА >40 мм рт.ст., в среднем 45,5±0,5 мм рт.ст.). и у 1 больной – перикардит. Гипотония пищевода рентгенологически выявлялась у 21 пациента (66%). Поражения почек выявлено не было.

Появление общих симптомов у больных ССД-

РА, как правило, совпадало с генерализацией процесса: общая слабость наблюдалась у всех больных, потеря веса – у 1/5 больных, в среднем на 12,3 ± 6,0 кг; субфебрилитет – у 9 (28%) пациентов.

Наиболее характерными для ССД-РА при ШКНЛ были специфичные для ССД расширения капиллярных петлей (91%), у 12 (37,5%) имелись признаки активного поражения микроциркуляторного русла («бессосудистые поля», геморрагии).

У 23 больных (72%) СОЭ превышало 20 мм/час, анемия обнаружена – у 7 (22%). У 26 (81%) определялась гипергаммаглобулинемия, у 79% больных – повышение уровня серомукоида.

Иммунологическое исследование сыворотки больных ССД-РА выявило положительный РФ (72%), АЦЦП (20%), АНФ Нер 2 (96%); повышение ЦИК (94%); у 1/4 части пациентов одинаково часто определялись антитела к Scl-70 и RNP. АЦЦП в одном случае ассоциировался с Scl-70, в другом с анти-РНП, титры РФ у больных с положительным АЦЦП не превышали 1/160.

При изучении распределения HLA-антигенов у больных ССД/РА (n=19) и кССД (n=90) и РА (n=171) по сравнению с популяцией (n=135) выявлены следующие закономерности: при ССД-РА отмечено повышение DRB1*01 аллеля (36,8%) по сравнению с контролем (15,6%) (p<0,02) и кССД (11,8%) (p<0,01), снижение DR B1*05 по сравнению с кССД (31,5% и 56,9% соответственно, p<0,04), а при сравнении с группой РА отмечается снижение DR B1*04 (15,8% и 61,4% соответственно, p<0,01) и сильная тенденция к повышению DR B1*05 (31,5% и 13,6% соответственно, p>0,05). У 3 из 6 больных – носителей DRB1*05 обнаруживались положительные Scl-70 антитела.

Сравнительная характеристика ССД-РА и ССД. При сопоставлении ССД-РА с кССД отмечались общие, клинические и лабораторные отличия (табл.1,2). В обеих группах преобладали женщины (97% и 90% соответственно, p<0,04). Средний возраст больных в группах был практически одинаков, продолжительность заболевания была несколько больше в группе ССД-РА (от 1 года до 35 лет, в среднем 11,5±9,0 лет). У пациентов с ССД-РА преобладало хроническое течение заболевания (78%), больных с острым течением не было.

СР имели все больные в обеих группах, однако при ССД-РА он был менее выраженным: дигитальные сосудисто-трофические нарушения (рубчики, язвочки, некрозы) наблюдались значительно реже (31% и 66% соответственно, p <0,05). Характерное поражение кожи также отмечалось у всех больных, но при ССД-РА преобладал лимитированный тип (изменения кожи лица и кистей) (97%), диффузный – лишь у 1 пациентки. Кожный счет в баллах был меньше в группе ССД-РА и составил в среднем 3,4±1,3 балла (p <0,05). Развитие гиперпигментации и телеангиэктазий (p <0,02) в изучаемой груп-

пе больных отмечалось несколько реже, чем при кССД. При ССД-РА реже развивались кальциноз и остеолит, в отличие от классической лимитированной ССД. Суставные проявления преобладали в группе ССД-РА (100%) по сравнению с кССД (72%) как по частоте, так и степени выраженности. Поражались преимущественно суставы кистей. Характерные для РА атрофия межостных мышц тыла кистей (94%), РУ (19%) и ульнарная девиация кистей (44%) имелись лишь в группе ССД-РА. Рентгенологически у 81% пациентов ССД-РА выявлялись узурсы суставных поверхностей, включая множественные – у 28%; анкилоз костей запястий наблюдался у двух больных.

Гипотония пищевода при ССД-РА отмечалась реже, чем при кССД (66% и 89% соответственно, p <0,04). Поражение легких (базальный пневмофиброз) при ССД-РА также встречалось реже, однако частота развития фиброзирующего альвеолита была несколько выше в группе ССД-РА (28% и 21%). Нарушения сердечного ритма, очагово-рубцовые изменения миокарда, перикардит наблюдались в группе ССД-РА реже, чем при кССД, а нарушения проводимости несколько чаще. Поражение почек имелось лишь в группе кССД.

Заболевание в активный период сопровождалось высокой воспалительной активностью: достоверно чаще у пациентов ССД-РА, чем у больных с кССД, наблюдались увеличение СОЭ (72% и 32% соответственно, p <0,05), гипергаммаглобулинемия (81% и 43%, p <0,02) и повышение серомукоида (79% и 60%, p <0,05). Анемия также чаще развивалась в подгруппе ССД-РА (22%), чем у больных кССД (8%). Иммунологическая активность выявлялась с достаточно большой частотой в обеих группах. АНФ Нер 2 определялся у 96% пациентов ССД-РА и у 91% больных кССД. Обращают внимание выявленные а-Scl –70 у 28% пациентов ССД-РА при наличии лимитированного поражения кожи, т.е. условно лимитированной форме ССД по кожному синдрому, для которой характерны анти-центромерные антитела. Антитела к RNP в группе ССД-РА были обнаружены, почти в 3 раза чаще, чем в группе кССД (28% и 10% соответственно). Позитивных по РФ достоверно больше в группе ССД-РА (p <0,05).

Группа больных ССД-РА имела иммуногенетические отличия от групп больных с классическими формами ССД и РА, а также контрольной группы. Перекрестная группа характеризовалась положительной ассоциативной связью с аллелем DR B1*01, который во всех группах сравнения и в контрольной группе встречался значительно реже, особенно в группе кССД. Характерные для классических форм ССД и РА аллели-маркеры (DR B1*05- 56,9% и DR B1*04 – 61,4%, соответственно) в группе ССД-РА выявлялись с той же частотой, что и в контрольной группе. Вместе с тем аллели DR B1*05, DR B1*06,

DR B1*07, которые отрицательно ассоциированы с классическим РА, в нашей группе встречались значительно чаще. Таким образом, согласно распределению иммуногенетических аллелей HLA в группе ССД-РА можно предположить, что эта группа является отдельным субтипом заболевания, отличающимся по ряду иммунологических и иммуногенетических маркеров от классических форм, а не является простым сочетанием двух форм заболеваний — ССД и РА.

Обобщая сказанное, следует отметить, что при наличии клинического сходства с кССД группа ССД-РА, несомненно, имеет свои особенности, такие как особая редкость заболевания у мужчин, преобладание хронического варианта течения и лимитированного поражения кожи. Сосудистые нарушения по типу синдрома Рейно встречаются часто, однако тяжесть поражения меньше: значительно реже в группе ССД-РА развиваются дигитальные язвенно-некротические изменения. Суставной синдром, наоборот, более выражен: артралгии и симметричные артриты мелких и/иногда крупных суставов; утренняя скованность более 1 часа; формирование сгибательных контрактур, в том числе и крупных суставов, межостной атрофии мышц тыла кистей, иногда ульнарной девиации пальцев кистей; образование подкожных ревматоидных узелков и развитие эрозий в суставах кистей, характерных для РА. При анализе висцеральной патологии обращает на себя внимание более редкое развитие гипотонии пищевода, базального пневмосклероза и легочной гипертензии, аритмий, очагово-рубцовых изменений миокарда и перикардита, однако несколько выше оказалась частота фибро-

зирующего альвеолита и нарушения проводимости (блокады) миокарда. Поражение почек у данной группы больных, связанное с основным заболеванием, отсутствовало. Заболевание в активный период сопровождается высокой лабораторно-воспалительной активностью и значительными иммунологическими нарушениями, сочетанием характерных для ССД и РА иммунологических тестов, включая специфические для ССД анти-Scl-70 и РФ, у части больных — АЦЦП. Перекрестная форма ССД-РА нередко требует более активной терапии, включая преднизолон, метотрексат и циклофосфан, при обострении суставной и прогрессирующей висцеральной (легочной) патологии.

Таким образом, особенностями изучаемой группы ССД-РА являются: четкое преобладание лимитированного типа поражения кожи в сочетании с выявлением анти-Scl-70 у части больных (28%); наличие эрозивного артрита наряду с характерной для ССД, но менее выраженной периферической и висцеральной симптоматикой; высокая лабораторная активность и большая частота иммунных нарушений, включая наличие АНФ и РФ (96% и 72%), анти-Scl-70 и АЦЦП (28% и 20%); иммуногенетические особенности — повышение DR B1*01 по сравнению с контролем и кССД, снижение DR B1*05 по сравнению с кССД, а при сравнении с РА отмечается снижение DR B1*04 и сильная тенденция к повышению DR B1*05.

Выявленные особенности формируют своеобразный облик изучаемой группы больных и обосновывают выделение ССД-РА субтипа в рамках перекрестных форм системных заболеваний соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М., Медицина, 1993.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. Рук. для врачей. М., Медицина, 2004,
3. LeRoy E.C., Black C., Fleischmayer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J.Rheumatol., 1988,15,202-205.
4. Гусева Н.Г., Колесова Н.В., Аникина Н.В., Мылов Н.М., Алекперов Р.Т. Перекресты системной склеродермии с ревматоидным артритом. Клинич. ревматол., 1994, 3, 15-16.
5. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Гусева Н.Г. Перекрестные формы системной склеродермии. Клинич. ревматол., 2007, 1, 52-58.
6. Horiki T., Moriuchi J.,Takaya M. et al. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients: clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. Arthr. Rheum., 1996, 39, 152-156.
7. Насонова В.А., Иванова С.М., Ковалев Л.И. и соавт. Ревматоидный артрит и смешанное заболевание соединительной ткани: антитела к рибонуклеопротеиду. Клинич. ревматол., 1994, 4, 9-13.
8. Ingegnoli F., V.Galbiati, Zeni S. et al. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. Clin. Rheumatol., 2007, 26, 510-514.
9. Yukiko M., Yoshinao M., Kazumitsu S. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Systemic sclerosis.Memorial International Workshop on Scleroderma, May 18-20,Tokyo, Japan, 2007.
10. Brennan P., Silman A., Black C. And the UK Scleroderma Study Group. Realiability of skin score measures in scleroderma. Br.J. Rheumatol., 1992, 31,457-460.

Abstract

O.V. Desinova, M.N. Starovoytova, I.A. Guseva, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova, N.G. Guseva

Features of systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome (SS-RA overlap syndrome)

Objective. To reveal clinico-laboratory, immunologic and immunogenetic features of systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome (SS-RA).

Material and methods. 32 pts with SS-RA (1 male, 31 female) aged 22 to 74 years with disease onset at 18 to 69 years and disease duration from 1 to 35 years were included. Complex laboratory and instrumental examination was performed including nailfold capillaroscopy. A part of pts was also evaluated with magnetic resonance imaging of hands. Serum level of rheumatoid factor, antinuclear factor, circulating immune complexes, C-reactive protein, antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) was evaluated. Genotyping of DRB1 alleles was performed.

Results. Characteristic features of SS-RA were prevalence of limited skin damage, less prominent peripheral and visceral symptoms of SS, presence of anti-topoisomerase antibodies and erosive arthritis, high laboratory and immunological activity, more frequent association with DRB1*01.

Conclusion. SS-RA possesses its own clinical features and can be considered as a distinct subtype of SS.

Key words: *systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, overlap syndrome*

валось со значительно большей частотой при сравнении с группой контроля и ассоциировалось с тяжелым клиническим течением заболевания [11]. В ряде исследований при изучении сосудов среднего калибра у больных ССД продемонстрировано преимущественное поражение локтевых артерий, являющееся предиктором развития дигитальных некрозов [12-13]. При биопсии локтевых артерий обнаружено сужение просвета артерий, при этом отсутствовали атеросклеротические бляшки [8]. Методом ангиографии у больных ССД выявлена ригидность периферических артерий [8]. Другими исследователями определялось снижение эластичности сонных артерий у больных с лимитированной и в большей степени - с диффузной формой ССД [14]. По данным шотландской группы по изучению системного склероза (М.Но, D.Veale, С.Еastmond), стеноз сонных артерий наблюдался у 64% больных ССД в среднем возрасте 57 (31-82) лет и почти вдвое реже (35%) в контрольной группе. Частота атеросклеротических бляшек и поражения периферических сосудов также была выше среди пациентов с ССД, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте кардиоваскулярных факторов риска между двумя группами [7].

Уплотнение стенок аорты, являющееся независимым фактором кардиоваскулярного риска, диагностировалось у больных ССД вне зависимости от выраженности кожного и легочного фиброза и также достоверно отличалось от группы контроля [15].

Представляют интерес данные о том, что снижение резерва коронарных артерий по результатам Допплерэхокардиографии с контрастированием у пациентов с ССД определялось с большей частотой при сравнении с контрольной группой [16].

В недавно проведенном исследовании было показано достоверное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации как раннего маркера атеросклероза при тенденции к увеличению толщины комплекса интима-медиа у больных ССД по сравнению с контрольной группой, при этом группы не различались по кардиоваскулярным факторам риска [17].

Наряду с данными инструментального обследования, подтверждающими диагноз атеросклероза, описаны и клинические признаки атеросклероза на фоне ССД. По результатам Эдинбургского эпидемиологического исследования, диагноз перемежающейся хромоты был установлен у 22%, ишемической болезни сердца (ИБС) у 15%, цереброваскулярной болезни у 6,5 % больных ССД [9].

По данным различных исследований, для больных ССД характерен высокий риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний [18,19]. При анализе причин смерти 344 пациентов с ССД в Дании было показано, что группа больных со смертельным исходом, вызванным другими, не связанными с

ССД состояниями, вдвое превышала группу пациентов, у которых непосредственно причиной смерти была ССД. При этом главной причиной смерти у первых была кардиоваскулярная патология [19].

Таким образом, диагноз ССД предполагает раннее развитие атеросклероза сосудов, который является одной из основных причин смерти пациентов. Исследований о распространенности атеросклероза у больных ССД в настоящее время недостаточно, особенно по сравнению с большим количеством работ по изучению атеросклероза при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА) и антифосфолипидном синдроме (АФС). Проблема взаимоотношения атеросклероза и поражения сосудов при ССД остается до конца не изученной.

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты традиционных кардиоваскулярных факторов риска, клинических и субклинических проявлений атеросклероза у больных ССД.

Материал и методы

Обследовано 70 больных с достоверным диагнозом ССД (66 жен. и 4 муж.), находившихся на стационарном лечении в ГУ Институт ревматологии РАМН в период с 2005 по 2007 гг. Средний возраст больных – 46 ±10,8 лет (от 20 до 64 лет). Диффузная форма склеродермии определена у 18 (25,7%), лимитированная у 39 (55,7%), перекрестный синдром (ССД/РА и ССД/ПМ) у 13 (18,6%) больных. Длительность заболевания колебалась от 6 мес до 38 лет, в среднем 10(4-15) лет. Критериями включения в исследование являлись достоверный диагноз ССД (критерии АРА) [20] и возраст пациентов от 17 до 65 лет.

Клиническая характеристика больных ССД представлена в табл.1.

Терапию глюкокортикоидами (ГК) получали 59 (84%), Д-пеницилламином- 15(21%), метотрексатом- 6 (8,6%), плаквенилом- 10 (14%), циклофос-

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ССД

Признаки	Больные ССД	
	п	%
С-м Рейно	70	100
Дигитальные язвы	15	21
Контрактуры кистей	49	70
Эзофагит	47	67
Пневмофиброз (рентген грудной клетки)	55	79
Рестриктивные нарушения (функц. тесты)	21	30
Легочная гипертензия (ЭХО-КГ)	14	20
Диастолическая дисфункция (ЭХО-КГ)	28	40
Нарушения ритма мердца (ХМ-ЭКГ)	31	44
АНФ (+)*	58	83

*АНФ (антинуклеарный фактор) определялся методом непрямой иммунофлюоресценции

фаном- 17 (24%) больных. Все пациенты с ССД принимали сосудистые препараты (антиагреганты, антагонисты кальция).

Контрольная группа состояла из 50 «условно» здоровых добровольцев (сотрудников Института ревматологии РАМН), не имеющих системных ревматических заболеваний и синдрома Рейно, подобранных по полу (45 жен. и 5 муж.) и возрасту (44,1±7,4 лет).

В исследование не включались пациенты и добровольцы, имеющие клинические признаки инфекции, терминальную стадию почечной, печеночной недостаточности, неконтролируемый сахарный диабет.

Для верификации диагноза ССД и характеристики органной патологии всем больным проводились инструментальные исследования, включающие рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), функциональные легочные тесты (спирометрия, исследование диффузионной способности легких).

У всех пациентов основной и контрольной групп анализировались классические факторы риска атеросклероза: семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (КВЗ) у ближайших родственников (инфаркт миокарда (ИМ) или внезапная смерть у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет) [21], увеличение индекса массы тела (ИМТ) (вес, кг/рост, м² ≥ 25 кг/м²) [22], дислипидемия (отклонение от нормы уровней одного или нескольких классов липопротеидов [уровни общего холестерина (ХС) > 5,0 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1,0 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л] [23], артериальная гипертензия (уровень систолического АД (САД) ≥140 мм рт. ст., диастолического (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов) [23], курение, менопауза, сахарный диабет [24]. Суммарный коронарный риск (СКР%) (10-летний риск развития сердечно-сосудистых катастроф) оценивался по Фрамингемской шкале [25].

Клинические проявления атеросклеротического поражения сосудов – ИМ, ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) диагностировались с помощью соответствующих клинико-инструментальных и лабораторных критериев ВОЗ (1979, 1999 гг.).

Для выявления субклинических форм атеросклероза у больных ССД (n=60) и в группе контроля (n=45) проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий с использованием линейного датчика частотой излучения 7,5 МГц на аппарате Voluson 730 Expert (Австрия) с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в трех точках (1 точка – общая сонная артерия – 10 мм до луковичи; 2 точка – 5-10 мм краниальнее от начала луковичи; 3 точка – внутренняя сонная артерия

– 10 мм после разветвления с двух сторон) и вычисления среднего и максимального значения ТИМ. Наличие атеросклероза оценивалось по утолщению комплекса интима-медиа (ТИМ от 0,9 до 1,2 мм) и наличию атеросклеротических бляшек (АТБ) (локальное увеличение ТИМ > 1,2 мм) [26, 27].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ “Statistica 6.0” (“StatSoft”, США). Количественные значения приведены в виде M±SD при правильном распределении и в виде Me(LQ-UQ)- медианы с интерквартильным размахом (25-й – 75-й проценты) при неправильном распределении признаков. Для статистической оценки результатов использовались непараметрические методы: тест Манна-Уитни, вычисление точного критерия Фишера и корреляционный анализ Спирмана. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Сравнение традиционных сердечно-сосудистых факторов риска у больных ССД и в группе контроля не выявило достоверных различий за исключением того, что частота курения была достоверно выше в группе контроля (p=0,002), а менопауза чаще встречалась среди больных ССД (p=0,005) (табл.2).

СКР% у больных ССД составил 3(1-27)%, что

Таблица 2

ТРАДИЦИОННЫЕ СЕРДЦЕСОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ ССД

Факторы риска атеросклероза:	Больные ССД n=70 n(%)	Группа контроля n=50 n(%)
Наследственность по КВЗ	22 (31)	18 (36)
ИМТ≥25 кг/м2	28(40%)	22(44%)
Дислипидемия	53(76%)	34(72%)
Артериальная гипертензия	25 (36%)	12(24%)
Курение	5(7%)*	14(28%)*
Менопауза	38(57%)*	11(24%)*
Сахарный диабет	3(4,3%)	-

* p<0,05

совпадало со средним значением СКР% в группе контроля- 3(1-15)%.

При анализе клинических проявлений атеросклероза оказалось, что ИБС с большей частотой определялась среди больных ССД. ИБС была диагностирована у 9 (13%) больных ССД и только у 1 (2%) добровольца из группы контроля (p<0,05). ИМ (один случай) был зафиксирован только в группе больных ССД, ОНМК – у одного больного ССД и у 1 добровольца из группы контроля.

Сравнение концентрации липидов в крови показало, что уровень триглицеридов у больных ССД был достоверно выше, чем в группе контроля (p<0,001) (табл.3).

Таблица 3
СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ССД И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

Липиды: (ммоль/л)	Больные ССД, n=70	Группа контроля, n=50
Холестерин	5,5 (4,8-6,4)	5,6 (5,0-7,3)
Триглицериды	0,87 (0,63-1,76)*	0,55 (0,30-0,93)*
ЛПВП	1,24 (0,99-1,68)	1,4 (1,21-1,62)

Me(LQ-UQ); * p<0,001

Средние и максимальные значения ТИМ сонных артерий, полученные при ультразвуковом сканировании этих сосудов, в группах больных ССД и контроля достоверно не различались. Отмечалась лишь некоторая тенденция к увеличению ТИМ макс. ($1,0 \pm 0,36$ и $0,88 \pm 0,14$) и частоты утолщения ТИМ (42% и 38% соответственно) у больных ССД по сравнению с группой контроля. Атеросклеротические бляшки (ТИМ >1,2 мм) определялись у 10% больных ССД и отсутствовали в группе контроля ($p<0,05$) (табл.4).

Таблица 4
ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ССД И В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ

ТИМ, мм	Больные ССД, n=60	Группа контроля, n=45
ТИМ средняя	$0,78 \pm 0,18$	$0,74 \pm 0,08$
ТИМ средняя правая	$0,77 \pm 0,18$	$0,74 \pm 0,09$
ТИМ средняя левая	$0,8 \pm 0,2$	$0,75 \pm 0,09$
ТИМ максимальная	$1,0 \pm 0,36$	$0,88 \pm 0,14$
ТИМ 0,9-1,2 (n,%)	25 (42%)	17 (38%)
ТИМ>1,2 (n,%)	6 (10%)*	0*

M $\pm$ SD, n (%), *p<0,05

Установлена высокая положительная корреляция ТИМ средней и ТИМ макс. с возрастом больных ССД (соответственно $r=0,64$, $t=6,28$, $p<0,001$ и $r=0,44$, $t=3,74$, $p<0,001$). Средняя ТИМ коррелировала также с длительностью заболевания ($r=0,28$, $t=2,23$, $p<0,05$).

В группе больных ССД обнаружены положительные корреляции между СКР% и ТИМ, как средней ($r=0,51$, $t=4,5$, $p=0,00003$), так и макс. ($r=0,41$, $t=3,4$, $p=0,001$). Кроме того, у них выявлена корреляция средней ТИМ с уровнем холестерина ($r=0,31$, $t=2,44$, $p<0,05$).

Обсуждение

Генерализованное поражение сосудов — характерный признак ССД, лежащий в основе патогенеза данного заболевания, предрасполагает к развитию атеросклероза [2, 4-9,14-17].

Ранний атеросклероз и кардиоваскулярная патология являются одной из главных причин смерти больных аутоиммунными заболеваниями. В настоящее время показано, что, наряду с патологией микроциркуляторного русла, у 50-60% больных ССД наблюдается поражение сосудов среднего калибра, которое в большинстве случаев является резуль-

татом атеросклероза [2, 4-9]. Окклюзия сосудов и воспаление сосудистой стенки могут приводить к повреждению тканей при ССД [8].

Традиционные кардиоваскулярные факторы риска и суммарный коронарный риск, изученные нами у больных ССД, не отличались от контрольной группы, за исключением большей частоты менопаузы и меньшей распространенности курения у больных ССД. Важно подчеркнуть, что группы пациентов с ССД и здоровых добровольцев были строго подобраны по полу и возрасту.

Высокая частота менопаузы, по-видимому, явилась одним из факторов, повышающих риск развития атеросклероза у больных ССД. Данное наблюдение свидетельствует о более раннем угасании менструальной функции на фоне системного аутоиммунного заболевания и, возможно, иммуносупрессивной терапии. Дефицит эстрогенов, обладающих кардиопротективным эффектом, приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, у женщин в период менопаузы значительно повышается распространенность метаболического синдрома, дислипидемии, ИБС, артериальной гипертензии и ОНМК [28-30].

Несмотря на то, что частота дислипидемии была почти одинаковой в обеих группах, средний уровень триглицеридов у больных ССД оказался достоверно выше, чем в контрольной группе. Гипертриглицеридемия ранее описывалась и при других системных аутоиммунных заболеваниях, в частности при СКВ [31,32]. В этих работах повышенный уровень триглицеридов у больных СКВ ассоциировался с высокой активностью заболевания, что позволяет обсуждать влияние иммунорегуляторного процесса на развитие дислипидемии.

Частота заболеваемости ИБС среди больных ССД значительно превосходила таковую в контрольной группе (13% против 2%). В работе D.J Veale и соавт. распространенность ИБС среди больных ССД была еще выше, достигая 15% [9].

Согласно ранее проведенному исследованию, частота стеноза сонных артерий различной степени выраженности (от 20% до 70% от просвета сосудов), по данным ультразвукового сканирования больных, ССД достигала 64%. В то же время, несмотря на сходство клинических и инструментальных данных с атеросклерозом, вопрос о генезе поражения крупных сосудов при ССД остается открытым [7].

Утолщение комплекса интима-медиа стенки сосудов является достоверным маркером атеросклероза. В единичных исследованиях у больных ССД обнаруживалось увеличение ТИМ и наличие атеросклеротических бляшек, хотя статистически значимых различий с контрольной группой не было [7, 17].

По нашим данным, в группе больных ССД также прослеживалась тенденция к увеличению макси-

мальной ТИМ и частоты утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий при сравнении с контрольной группой. В то же время атеросклеротические бляшки в сонных артериях определялись у 10% больных ССД и отсутствовали в группе контроля, что свидетельствует о более выраженном атеросклеротическом поражении сосудов на фоне ССД.

Увеличение ТИМ с возрастом и с большей длительностью заболевания, выявленное в нашем исследовании, свидетельствует о преимущественном развитии атеросклероза у пациентов старшего возраста. Кроме того, показана зависимость ТИМ от СКР% и уровня холестерина у больных ССД.

Большая распространенность кардиоваскулярной патологии и атеросклеротического поражения сосудов у больных ССД при отсутствии значимых различий в частоте основных кардиоваскулярных факторов риска наблюдалась и в других исследова-

ниях [7, 11-12, 14-17]. Можно полагать, что в развитии раннего атеросклероза у больных ССД перво-степенное значение имеют факторы, участвующие в патогенезе этого заболевания. Это предположение подтверждается серией работ, в которых показано, что анти-эндотелиальные антитела, нарушение функций коагуляционной и фибринолитической систем, увеличение уровня гомоцистеина, СРБ и межклеточных молекул адгезии значительно повышают риск развития атеросклероза при ССД [33-36]. Таким образом, у больных ССД наряду со склеродермической ангиопатией имеют место клинические и субклинические признаки атеросклероза. Эти данные свидетельствуют о целесообразности назначения больным ССД препаратов, оказывающих протективное воздействие на сосудистую стенку — статинов и антиоксидантов [36-37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В книге: Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М., «Медицина», 2004, 341-487.
2. LeRoy C.E. Systemic sclerosis: a vascular perspective. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 1996, 22, 675-695.
3. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004, 109, III-27 - III-32.
4. Matucci-Cerinic M., Valentini G., Sorano G.G. et al. Blood coagulation, fibrinolysis and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Sem. Arthr. Rheum.*, 2003, 32, 285-292.
5. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*, 2005, 112, 3337-3347.
6. Sherer Y., Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2006, 2(2), 99-106.
7. Ho M., Veale D., Eastmond C. et al. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 39-43.
8. Matucci Cerinic M., Fiori G., Grenbaum E., Shoenfeld Y. Macrovascular disease in systemic sclerosis. In: Furst D, Clements P, eds. *Systemic Sclerosis*. Baltimore, Md: Lippincott Williams and Wilkins, 2003, 241.
9. Veale D.J., Collidge T.A., Belch J.J. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 853-855.
10. Youssef P., Englert H., Bertouch J. Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52, 464-466.
11. Youssef P., Brama T., Englert H. et al. Limited scleroderma is associated with increased prevalence of macrovascular disease. *J. Rheumatol.*, 1995, 22 (3), 469-472.
12. Stafford L., Englert H., Gover J. et al. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57(8), 476-479.
13. Taylor M.H., McFadden J.A., Bolster M.B. et al. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J. Rheumatol.*, 2002, 29(1), 102-106.
14. Cheng K.S., Tiwari A., Boutin A. et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology*, 2003, 42, 1299-1305.
15. Moyssakis I., Gialafos E., Vassiliou V. et al. Aortic stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology*, 2005, 44, 251-254.
16. Sulli A., Ghio M., Bezante G.P. et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(4), 505-509.
17. Szucs G., Timar O., Szekanecz Z. et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46 (5), 759-762.
18. Bryan C., Howard Y., Brennan P. et al. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 1122-1126.
19. Jacobsen S., Halberg P., Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 750-755.
20. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis

- (scleroderma). *Arthr. Rheum.*, 1980, 23, 581-590.
21. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara M.P. The coronary profile: 12-year follow-up in Framingham Study. *J. Occup. Med.*, 1987, 9, 611-619.
22. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*, 2002, 106, 3143.
23. World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.*, 1999, 17, 151-183.
24. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of Estrogen Plus World Health Organization: Report of WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication. Geneva, 1999.
25. Перова Н.В., Косматова О.В. Простой метод оценки снижения суммарного коронарного риска при лечении гипертонии и гиперлипидемии. *Кардиология*, 2002, 3, 23-25.
26. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*, 1993, 24, 1297-1304.
27. Ianuzzi A., Michele M.D., Panico S. et al. Radical-Trapping Activity, Blood Pressure and Carotid Enlargement in women. *Hypertension*, 2003, 41, 289-296.
28. Rossi R., Grimaldi T., Origliani G. et al. Menopause and cardiovascular risk. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2002, 32, 325-328.
29. Pines A., Bornstein N.M., Shapira I. Menopause and ischemic stroke: basic, clinical and epidemiological considerations. The role of hormone replacement. *Human Reproduction Update*, 2002, 8(2), 161-168.
30. Maturana M.A., Irigoyen M.C., Spritzer P.M. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics*, 2007, 62(1), 77-86.
31. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с СКВ. *Клинич. мед.*, 2006, 10, 49-54
32. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. и др. Липид-белковые показатели системы транспорта холестерина крови у больных системной красной волчанкой в зависимости от антифосфолипидного синдрома. *Научно-практич. ревматол.*, 2001, 5, 12-18.
33. Pignone A., Scaletti C., Matucci-Cerinic M. et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolo-capillary impairment. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16, 527-532.
34. Marasini B., Casari S., Bestetti A. et al. Homocysteine concentration in primary and systemic sclerosis associated Raynaud's phenomenon. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2621-2623.
35. Andersen G.N., Caidahl K., Kazzam E. et al. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecule E selectin, intercellular adhesion molecule 1 and vascular adhesion molecule 1. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1085-1093.
36. Herrick A., Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2001, 19, 1-4.
37. Shovman O., Levy Y., Gilburd B. et al. Antiinflammatory and immunomodulatory properties of statins. *Immunol. Res.*, 2002, 25, 271-285.

Поступила 12.08.07

Abstract

S.S. Shabanova, L.P. Ananjeva, T.V. Popkova, E.S. Mach, D.S. Novikova, M.N. Starovoytova, L.N. Kashnikova

Traditional cardiovascular risk factors and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis

Objective. To assess frequency of traditional cardiovascular risk factors, clinical and sub-clinical atherosclerosis features in patients with systemic sclerosis (SS).

Material and methods. 70 pts with definite diagnosis of SS (66 female and 4 male with mean age $46 \pm 10,8$ years) were included. Control group consisted of 50 relatively healthy volunteers without systemic rheumatic diseases and Raynaud's phenomenon, matched on sex and age. Classic risk factors of atherosclerosis were analyzed. Total coronary risk (TCR) (10-years risk of cardiovascular catastrophes development) was assessed with Framingham scale. Carotid sonographic examination with intima-media complex thickness (IMT) measurement using a 7.5 MHz frequency linear transducer was performed in 60 SS pts and 45 volunteers with Voluson 730 Expert apparatus (Austria).

Results. Frequency of traditional cardiovascular risk factors and TCR was comparable in SS pts and control. Menopause was more frequent in SS pts ($p=0,005$). Coronary heart disease was more frequent in SS pts (13% versus 2%, $p<0,05$). Mean triglyceride level in SS pts was significantly higher than in the control group ($p<0,001$). There was a tendency to increase of IMTmax and IMT thickening in SS compared with control group. Atherosclerotic plaques were present in 10% of SS pts and were absent in control group. IMTmean and IMTmax positively correlated with age of SS pts ($p<0,001$; $p<0,001$) and TCR ($p<0,001$, $p=0,001$). IMTmean correlated with disease duration ($p<0,05$) and cholesterol level ($p<0,05$) in SS pts.

Conclusion. Frequency of clinical and subclinical atherosclerosis features in SS pts was higher than in the control group but frequency of main cardiovascular risk factors did not significantly differ. It is possible that generalized SS angiopathy predisposes to vascular atherosclerosis development in SS pts.

Key words: *systemic sclerosis, vascular atherosclerosis, cardiovascular risk factors*

Материал и методы

Обследовано 15 беременных, больных достоверной СКВ (критерии ACR, 1997). Медиана возраста пациенток составила 28,0 (23-33) лет. Длительность СКВ – 4,0 (3-9) года, активность по SLEPDAI [4] к началу беременности составила 2 (2-11) балла. У 4 из 15 беременных с СКВ имелся сопутствующий АФС. Все, кроме одной больной, за время исследования принимали метипред (МП) от 2 до 20 мг/сут в соответствии со степенью активности волчаночного процесса. Пациенткам с АФС назначалась антиагрегантная и/или антикоагулянтная терапия.

Обследование беременных осуществлялось в каждом триместре гестации (на сроках гестации 8-11; 20-24 и 30-32 нед.).

Определение содержания IgG- и IgM-aAnx5 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов «Orgentec» (Германия), согласно инструкции фирмы изготовителя. Уровни IgG- и IgM-aAnx5 ниже 5 Ед/мл считались отрицательными, 5-8 Ед/мл – пограничными и более 8 Ед/мл – положительными. IgG- и IgM-аКЛ в сыворотке крови определялись методом ИФА с помощью тест-систем собственного изготовления. За верхнюю границу нормы принята концентрация аКЛ, превышающая среднее значение данного показателя у доноров на 5 стандартных отклонений, что составило 23 GPI – для IgG-аКЛ и 26 MPI – для IgM-аКЛ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 5.0 с использованием критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышение aAnx5 хотя бы в одном из триместров беременности было обнаружено у 7 больных (46,7%), т.е. почти у половины пациенток: 6 – были позитивны только по IgG-aAnx5, а одна как по IgG, так и IgM-aAnx5; изолированного повышения IgM-aAnx5 не было отмечено.

У 4-х из 7-ми больных с повышенными показателями aAnx5 уровни IgG-aAnx5 колебались от 5,3 до 7,4 Ед/мл, то есть были пограничными; а у 3-х они составили соответственно 9,6; 12,1 и 168,5 Ед/мл. У последней пациентки имелось одновременное повышение и IgM-aAnx5, достигавшее 14,4 Ед/мл.

Повышение IgG- и/или IgM-аКЛ в период гестации также выявлялось у 7-ми больных, при этом только у 2-х из них ранее диагностировался АФС.

Анализ ассоциации показателей aAnx5 с рядом параметров выявил достоверную прямую корреляцию IgG-aAnx5 с активностью СКВ по шкале SLEPDAI ($r=0,52$, $p=0,001$), а также с IgG-аКЛ ($r=0,40$, $p=0,028$) и обратную корреляцию со сроком родоразрешения ($r= -0,39$, $p=0,014$).

С целью оценки влияния позитивности aAnx5 на исход беременности все беременные с СКВ были разделены на 2 группы: 1-ую составили 7 женщин с повышенными показателями aAnx5; 2-ую – 8 с нормальными уровнями aAnx5 в течение всего периода гестации.

Сравниваемые группы беременных были сопоставимы по возрасту пациенток и активности СКВ по SLEPDAI. Больные 2-ой группы имели достоверно большую длительность заболевания (табл.1). В каждую группу вошли по две пациентки с АФС; 4 больные 1-ой группы и 3 во 2-ой имели в период наблюдения повышение уровня аКЛ.

Исследование динамики показателей aAnx5 в течение гестации продемонстрировало, что повышение aAnx5 несколько чаще наблюдалось во II-ом триместре беременности (соответственно по триместрам – у 4-х, 6-ти и 3-х больных), и наиболее высокие их значения отмечались также во II-ом и, в меньшей степени, – в I-ом триместрах (рис.1а и 1б). Поэтому, если рассматривать aAnx5 как фактор риска потери беременности у больных с СКВ, то именно эти сроки гестации заслуживают особого внимания со стороны ревматолога и акушера.

Таблица 1
ХАРАКТЕРИСТИКА СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

Показатель	aAnx5 (+) n=7	aAnx5 (-) n=8	p
Возраст больных, лет *	28 (23-31)	28,5 (23,5-36)	нд
Длительность СКВ, годы*	3,0 (2-7)	7,5 (4-12,5)	0,049
SLEPDAI, балл*	10 (2-14)	2 (1-5)	нд
АФС (+), n	2	2	нд
аКЛ (+), n	4	3	нд

* – Ме (25%-75%); нд – различия недостоверны

Оценка исходов гестации показала, что 11 из 15 (73,3%) беременностей завершились родами жизнеспособным младенцем. Имелось 4 случая неблагоприятного исхода: 2 случая антенатальной гибели плода, одни преждевременные роды нежизнеспособным ребенком и один случай досрочного родоразрешения больной из-за преэклампсии с гибелью младенца в первые сутки после родов. Все случаи потери плода произошли во второй половине беременности. В 11 случаях родоразрешение было через естественные родовые пути, а в 4-х – кесаревым сечением.

Исходы беременности в сравниваемых группах больных приведены в табл. 2.

Средние сроки родоразрешения в сравниваемых группах больных не отличались, и их медиана составила 36 нед.; по 2 пациентки каждой группы были родоразрешены кесаревым сечением. Неблагоприятные исходы беременности зарегистрированы у 3-х пациенток с нормальными показателями aAnx5 и у одной – положительными значе-

Рис.1а и 1б

ПОКАЗАТЕЛИ IgG- И IgM-aANX5 В РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ СКВ

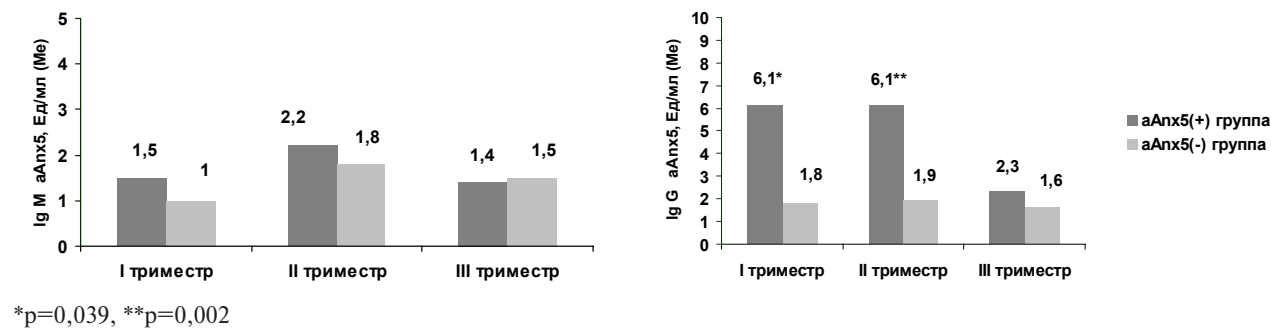


Таблица 2
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ

Показатель	aAnx5 (+) n=7	aAnx5 (-) n=8
Срок родоразрешения*, нед.	36 (34-37)	36 (32-38)
Срочные роды (≥ 37 нед.), n	3	3
Преждевременные роды# (≤ 37 нед.), n	3	2
Кесарево сечение, n	2	2
Неблагоприятный исход, n	1	3

* – Ме (25%-75%),
– исключая неблагоприятные исходы

ниями aAnx5.
Данные о 4-х пациентках с неблагоприятным

Таблица 3
ХАРАКТЕРИСТИКА 4-Х БОЛЬНЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ

Показатель	Больная			
	1	2	3	4
SLEPDAI, балл	18	2	2	0
Доза МП, мг/сут	20	16	6	8
АФС	+	-	+	-
аКЛ	+	+	+	-
aAnx5	+	-	-	-
Срок родораз нед.	30	35	24	29
Кесарево сечение	-	-	-	+

исходом беременности приведены в табл.3.
Только одна из 4 беременных с неблагоприятным исходом гестации имела повышенные показатели IgG-aAnx5 (соответственно по триместрам гестации 3,1; 9,6 и 6,9 Ед/мл). Трое из 4 больных были позитивными по аКЛ, и у двух из них ранее диагностирован АФС, который, вероятно, повлиял на исход гестации.
Представляла интерес одна больная СКВ и АФС с нормальными аКЛ в период гестации и с очень высокими показателями aAnx5 во II триместре беременности (168,5 Ед/мл и 14,4 ед/мл соответственно для IgG- и IgM-aAnx5). У этой пациентки беременность хотя и завершилась рождением живой

жизнеспособной девочки, но на 35 нед. гестации развились симптомы преэклампсии, обусловившие необходимость досрочного родоразрешения кесаревым сечением, а послеродовой период осложнился острым тромбозом наружной яремной вены.
Таким образом, в нашем исследовании неблагоприятные исходы беременности у больных СКВ не ассоциировались с повышением aAnx5 и чаще наблюдались при позитивных аКЛ. Так, среди 10 беременных с аКЛ или aAnx5: из 3-х позитивных только по аКЛ имелось 2 случая потери беременности; 4-х позитивных как по аКЛ, так и aAnx5 – 1 случай; а у 3 пациенток с повышением только aAnx5 беременность завершилась родами жизнеспособным младенцем. Однако на результаты проведенного исследования могли повлиять как невысокие уровни повышения aAnx5 среди обследованных пациенток, так и немногочисленность группы обследованных. Требуется уточнения и роль aAnx5 в послеродовом периоде больных СКВ.
Отсутствие ассоциации исходов беременности с уровнями aAnx5 отмечалось и N.Bizzago и соавт. [5], которые показали, что IgG- и IgM- aAnx5 обнаруживались соответственно у 25% и 27% женщин, имевших выкидыши, и у 23% и 28% среди тех, у кого беременность закончилась срочными родами здоровым ребенком. Эти данные позволили авторам сделать вывод, что определение повышенного уровня aAnx5 у здоровых беременных вряд ли можно рассматривать как фактор риска возможных выкидышей. Вместе с тем эти же авторы в другом исследовании [6] подчеркивают, что aAnx5 могут играть важную роль в повторных случаях потери беременности у больных СКВ.
Данные о механизмах действия aAnx5 крайне малочисленны. Группа авторов из Японии [7] полагает, что aAnx5 предотвращает процесс свертывания в сосудах плаценты во время беременности. Другие исследователи [8] обсуждают роль одновременного с aAnx5 присутствия других антифосфолипидных антител в создании предпосылок для тромбозов и потери плода при АФС. Требуется также дальнейшее изучение значения генетических мутаций в гене aAnx5 для исходов беременности.

Выводы

1. Повышение IgG-aAnx5 отмечено почти у половины обследованных беременных с СКВ.
2. Повышение aAnx5 наблюдалось преимущественно во II-ом триместре беременности.
3. Четкой связи между повышенными показате-

лями Anx5 и неблагоприятными исходами гестации не прослежено.

4. Окончательное суждение о значении aAnx5 в развитии осложнений и исходах беременности при СКВ можно будет сделать по мере накопления результатов исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Volker G., Moss S.E. Annexin: from structure to functions. *Physiol.Rev.*, 2002, 82, 331-371
2. Masuda J., Takayama E., Satoh A. et al. Levels of annexin IV and V in the plasma of pregnant and postpartum women. *Throm.Haemost.*, 2004, 91, 1129-1136
3. Gonzalez-Conejero R., Corral J., Roldon V. et al. A common polymorphism in the annexin V Kozak sequence (-1C>T) increases translation efficiency and plasma levels of annexin V, and decreases the risk of myocardial infarction in young patients. *Blood*, 2002, 15, 2081-2086
4. Buyon J.P., Kalunian K.C., Ramsey-Goldman R. et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*, 1999, 8, 677-684
5. Bizzaro N., Tonutti E., Villata D. et al. Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch.Pathol.Lab.Med.*, 2005, 129, 61-68
6. Bizzaro N., Antico A., Mussso M et al. A prospective study of 1038 pregnancies on the predictive value of antiannexin V antibodies for fetal loss. *Ann. N.Y.Acad.Sci*, 2005, 1050, 348-356
7. de Laat B., Derksen R.H.W.M., Mackie I.J. et al. Annexin A5 polymorphism (-1C→T) and the presence of anti-annexin A5 antibodies in antiphospholipid syndrome. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, 1468-1472
8. Van Eerden P., Wu X.X., Chazotte C. et al. Annexin A5 levels in midtrimester amniotic fluid: association with intrauterine growth restriction. *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 2006, 194, 1371-1376

Поступила 31.08..07

Abstract

Z.S. Alekberova, N.M. Kosheleva, E.N. Alexandrova, S.I. Husmieva, A.A. Novikov, E.L. Nasonov

Antibodies to annexin-5 in pregnant women with systemic lupus erythematosus

Objective. To assess change of annexin-5 antibodies (AA5) level and AA5 influence on gestation outcome in pregnant women with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. 15 pregnant women with SLE who fulfilled 1997 ACR criteria (4 of them with concomitant antiphospholipid syndrome – APS) were included. Median age of pts was 28,0 (23-33) years, median SLE duration – 4,0 (3-9) years. SLEDAI activity score at the beginning of gestation was 2 (2-11). All but one pts received metypred from 2 to 20 mg/day. The women were examined in every trimester of gestation. AA5 and anticardiolipine antibodies (ACLA) were evaluated with immunoenzyme assay.

Results. AA5 elevation was revealed in 7 women (group 1): 6 of them were only IgG AA5 positive, 1 had both IgG and IgM AA5. Isolated IgM AA5 elevation was absent. 4 pts had borderline IgG AA5 values (from 5,3 to 7,4 U/ml). 3 pts had respectively 9,6, 12,1 and 168,5 U/ml. The last pt was also positive for IgM AA5 (till 14,4 U/ml). AA5 elevation was more frequent and more prominent during the II trimester of gestation. 8 pts with SLE (group 2) did not have AA5 elevation. 11 from 15 gestations ended with birth of viable baby, the rest 4 had unfavorable outcome. Median terms of delivery did not differ in both groups and came to 36 weeks. 3 pts with normal AA5 and 1 pt with elevated AA5 had gestation lost. 3 from these 4 pts were ACLA positive and APS was earlier diagnosed in 2 from them.

Conclusion. Almost half of pregnant women with SLE (7 from 15) had AA5 elevation mainly during the II trimester of gestation. Unfavorable gestation outcomes were not associated with AA5 elevation. Possibly low levels of AA5 positivity and small sample size could influence the results.

Key words: systemic lupus erythematosus, gestation, annexin-5 antibodies.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПОЛИМИАЛГИИ У ЖИТЕЛЕЙ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

Т.Ю. Кочерова, Э.Н. Оттева,
Краевая клиническая больница № 1,

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск

Резюме

Цель. Изучить клиническую картину и значимость диагностических критериев ревматической полимиалгии (РПМ) у пациентов Хабаровского края.

Материал и методы. 76 больных (63 жен., 13 муж.) с достоверным диагнозом РП (в соответствии с модифицированными диагностическими критериями Н. Bird, 1997, 2001). Средний возраст больных на момент постановки диагноза — $66,2 \pm 1,0$ года. Определялись частота и интенсивность встречаемости миалгического, суставного синдромов, лабораторных изменений, эффект малых доз глюкокортикоидов (ГК).

Результаты. Ежегодно в Хабаровском крае выявлялось от 4 до 9 новых случаев РПМ. Длительность болезни до постановки диагноза в среднем составила $7,5 \pm 1,0$ мес. Типичное начало заболевания с вовлечения мышц шеи, плечевого и тазового пояса наблюдалось у 69 пациентов (86,3 %); у 11 (13,7 %) заболевание дебютировало с суставного синдрома, причём у 3-х больных (3,8 %) дебют напоминал болезнь McCarty. Наиболее часто в процесс вовлекались коленные и лучезапястные суставы (43,8 % и 25,0 %). Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) развился в 5,3 % случаев. У 68 больных (89,5 %) уровень СОЭ значительно превышал 30 мм/час. В 8 случаях (10,5 %) СОЭ оставалась нормальной. При проведении ГК теста положительный ответ был получен в течение нескольких часов у 3-х больных (3,9 % случаев). В первые сутки приема ГК тест был расценен как положительный у 6 пациентов (7,9 %), через трое суток — у 59 больных (77,7 %), к концу недели — у 8 человек (10,5 %).

Заключение: Течение РПМ у жителей Дальнего Востока не отличается от классической картины заболевания; большое значение для диагностики болезни, имеем тесту с малыми дозами ГК.

Ключевые слова: *ревматическая полимиалгия, диагностические критерии, глюкокортикоидная терапия*

По современным представлениям, ревматическая полимиалгия (РПМ) — это системное воспалительное ревматическое заболевание, относящееся к группе системных васкулитов.

Выделение диагноза РПМ среди других дегенеративных и воспалительных ревматических заболеваний является принципиальным моментом, поскольку РП эффективно лечится глюкокортикоидами (ГК) с достижением ремиссии или выздоровления [4, 7, 12, 13].

Болезнь встречается практически на всех континентах. Пик заболеваемости приходится на седьмой десяток жизни, женщины болеют в 2-3 раза чаще мужчин. Эпидемиологические исследования, проводившиеся в Швеции, Дании, США и Италии, показали, что распространённость РПМ в разных

странах варьирует незначительно и составляет от 4,9 до 11,1 случаев на 100 тыс. населения. Среди группы риска (лица в возрасте старше 50 лет) РПМ встречается от 12,7 случаев (Италия) — до 53,7 случаев (США) на 100 тыс. населения.

Клиническая картина РПМ уникальна и своеобразна: дебютирует в пожилом возрасте, характеризуется остро развивающимся болевым синдромом с вовлечением мышц плечевого, тазового пояса, шеи, носящим симметричный характер, а также сопровождается значительным подъёмом уровней СОЭ/СРБ и проявляет яркий эффект при назначении малых доз преднизолонa. РПМ относится к числу заболеваний, диагноз которых основывается преимущественно на основании клинической картины [9]. Несмотря на это, поставить диагноз РПМ можно, лишь зная об этом заболевании. По словам Н.В. Бунчука, «врач, однажды правильно поставивший диагноз, вряд ли ошибётся в следующий раз». В то же время ошибочная диагностика в

течение первых месяцев болезни нередко, что ведёт к поздней постановке диагноза, несвоевременному назначению терапии и к худшему прогнозу [1, 2, 3, 4, 7, 12].

На сегодняшний день существует несколько вариантов диагностических критериев РПМ, используемых в медицинской практике. Критерии РПМ разрабатывались такими авторами, как V. Harmin (1972), H. Bird (1979), J. Jones и B. Hazelman (1981), J. Hunder (1982), L. Healey (1984). Минимальный набор критериев, требующихся для постановки диагноза, варьирует от трёх до семи. В связи с этим существует ряд проблем, связанных с применением диагностических критериев.

Во – первых, диагностические критерии РПМ, используемые в различных исследованиях, отличаются друг от друга, а отсутствие консенсуса затрудняет последующее сравнение результатов этих исследований. Во-вторых, значительное увеличение СОЭ является наиболее типичной чертой РПМ, однако у 10-20 % пациентов встречаются нормальные показатели СОЭ, что не исключает диагноза РПМ. Более того, уровень СОЭ не является критерием для назначения лечения и не влияет на прогноз заболевания. В ряде исследований показано, что увеличение СОЭ не является абсолютным диагностическим критерием РПМ, как это считалось ранее [13, 19].

В третьих – существуют другие атипичные черты РПМ, которые необходимо учитывать при постановке диагноза [12, 14].

В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о консенсусе по оптимальным и надёжным критериям РПМ.

На Европейском конгрессе ревматологов (Прага, 2001) обсуждался вопрос о принятии критериев H. Bird в сочетании с дополнительным тестом – быстрым ответом на глюкокортикоиды (ГК) (per os), которые обладают 99 % чувствительностью [13, 22]. Принципиально важно при этом учитывать особенности болевого синдрома при РПМ.

Болевые ощущения всегда имеют типичную локализацию – это области плечевых суставов, проксимальные отделы плечей, область шеи, тазобедренных суставов, ягодичная область, проксимальные отделы бёдер. Обязательна двусторонняя локализация болей, интенсивный и длительный характер болевого синдрома, носящего «воспалительный» характер [2,3,4,6,7, 21].

В разгар болезни у большинства пациентов отмечается снижение мышечной силы, вплоть до полного обездвиживания, хотя пальпация мышц при этом остается безболезненной. Активные движения верхних и нижних конечностей ограничены, пассивные – сохранены. Характерно отсутствие болевого синдрома в покое.

Ограничение объема и амплитуды движений в плечевых, тазобедренных суставах, в шейном

отделе позвоночника также является характерным признаком РПМ.

Для оценки объёма движений в этих отделах используется показатель элевации, который подразделяется на четыре степени 0 – 3 [14, 19]:

3 степень – невозможность поднять руки вверх или полное отсутствие движений верхних конечностей

2 степень – пациент поднимает руки вверх в пределах $0^\circ - < 90^\circ$, т.е. ниже уровня плечевого пояса

1 степень – пациент поднимает руки вверх в пределах 90° , т.е. на уровне плечевого пояса

0 степень – пациент поднимает руки вверх в пределах $0^\circ - 180^\circ$, т.е. выше уровня плечевого пояса.

Назначение преднизолона, даже в небольших дозах (10-15 мг/день), приводит к быстрому положительному эффекту («dramatic effect») в течение 1-3 дней, что в настоящее время считается обязательным дополнительным критерием и значительно помогает в диагностически трудных случаях.

Наиболее значимыми лабораторными изменениями, встречающимися при РПМ, являются выраженное повышение острофазовых показателей СОЭ и СРБ. СОЭ считается наиболее чувствительным, но неспецифическим показателем болезни, его уровень при РПМ, как правило, выше 40-50 мм/час [14,18,22]. Выявление больных с нормальными показателями СОЭ не должно быть основанием для снятия диагноза РПМ и удлинением времени до назначения ГК.

Кроме миалгического синдрома при РПМ описывается и клинически выявляемый **артрит**. Частота встречаемости артрита, по данным различных авторов, колеблется от 15 % до 69 %. Как правило, в процесс вовлекается небольшое число крупных и средних суставов, это преимущественно коленные, лучезапястные, грудино-ключичные и очень редко – мелкие суставы кистей или стоп, причём симметричность поражения необязательна [1]. По данным James D. Singleton, артрит носит преимущественно транзиторный характер и умеренно выражен. Е. Л. Насонов отмечает, что артрит обычно развивается в дебюте заболевания, но может присоединяться и спустя несколько недель после развития типичной клинической картины РПМ, быстро проходит на фоне ГК терапии и в дальнейшем не рецидивирует [7]. Морфологической основой артрита при РПМ является неспецифический синовит.

Поражение плеча в виде субакромиальных/субдельтовидных бурситов является частым признаком РПМ, привлекающим внимание в последние годы и требующим дальнейшего изучения [15,16,17].

Вопрос о рациональной оценке активности болезни, показателей эффективности и безопасности терапии и значимости её влияния на исходы в последние годы активно обсуждается зарубежными и отечественными исследователями [12, 14, 20].

До настоящего времени остаются нерешенными

вопросы, касающиеся длительности применения ГК и их дозы при РПМ. Известно отрицательное действие ГК на костный метаболизм, течение сердечно-сосудистых заболеваний. Однако адекватное применение ГК при РП приводит к стойкой ремиссии заболевания, улучшает качество и увеличивает продолжительности жизни больных, позволяет избежать кардиоваскулярных катастроф у людей пожилого возраста.

Актуальность настоящей проблемы связывается с ожидаемым старением населения земли с удвоением числа жителей старше 50 лет к 2020 г. В связи с этим ранняя диагностика РПМ, адекватное лечение и мониторинг заболевания приобретают особое значение.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей клинической картины и значимости диагностических критериев РПМ.

Материал и методы

В основу работы положены данные клинко-лабораторного и инструментального обследования и лечения 76 пациентов (63 жен., 13 муж.) с достоверным диагнозом РП (по критериям ASR), находившихся на лечении в ревматологическом отделении краевой клинической больницы №1 г. Хабаровска с 1991 по 2005 гг.

Соотношение муж./жен. составило 1:4,8. Возраст больных на момент постановки диагноза колебался от 48 до 85 лет (средний — $66,2 \pm 1,0$ г.).

Ежегодно выявлялось от 4 до 9 новых случаев заболевания. Длительность болезни до постановки диагноза колебалась от 1 до 96 мес (в среднем $7,5 \pm 1,0$ мес.).

При постановке диагноза РПМ мы пользовались диагностическими критериями Н. Bird (1979г.) в модификации 2001 г. [13].

- Возраст старше 45 лет
- СОЭ более 40 мм/час
- Двусторонняя боль симметричного характера в области верхних конечностей
- Продолжительность симптомов более 2-х недель

- Утренняя скованность более 1 часа
- Депрессия и /или потеря веса
- Быстрый эффект малых доз преднизолона

Для постановки диагноза РПМ было необходимо наличие всех вышеприведённых критериев заболевания.

Клинические методы оценки костно-суставного аппарата включали в себя определение интенсивности боли, ощущаемой пациентом и оцениваемой врачом, длительности утренней скованности, болезненности, припухлости суставов, состояния скелетных мышц, а также общую оценку активности болезни и функциональных способностей больного [6,8].

Оценка интенсивности боли проводилась по

визуальной аналоговой шкале (ВАШ). За 0 мм принималось отсутствие боли, за 100 мм — нетерпимая боль. Оценка осуществлялась пациентом и врачом.

Мышечная сила оценивалась врачом по 5 балльной системе:

- 0 баллов — движений нет
- 1 балл — напряжение мышцы
- 2 балла — значительно снижена
- 3 балла — умеренно снижена
- 4 балла — хорошая
- 5 баллов — нормальная мышечная сила.

Индекс активности (ИА) рассчитывался следующим образом [20]:

ИАРПМ = ВАШ пациента (0–10 см) + ВАШ исследователя (0–10 см) + (утренняя скованность в мин. $\times 0,1$) + элевация верхних конечностей (3–0) + СОЭ мм/час $\times 0,1$, где 0,1 — поправочный стандартный коэффициент.

Индекс активности оценивался в баллах: низкая степень активности < 7, средняя степень активности 7 — 17, высокая степень активности > 17 баллов.

Эти показатели определялись при госпитализации и выписке больного из ревматологического отделения, а также при повторных осмотрах больных через 1 — 3 — 6 — 12 мес.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica for Windows, версия 6». Полученные данные представлены в виде среднего арифметического значения, стандартного отклонения и в процентах. Для сравнения количественных признаков в сравниваемых группах применялся непарный критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

По данным проведённого исследования клиническая картина РПМ у жителей Хабаровского края, в основном, не отличалась от классической. Заболевание начиналось остро, на фоне относительного благополучия и отсутствия каких-либо тяжёлых фоновых состояний, сопровождалось лихорадкой до 38° у 45 чел. (59,2 %), снижением массы тела более чем на 5–10 кг у 42 больных (55,3 %).

Типичное начало заболевания с вовлечения мышц шеи, плечевого и тазового пояса наблюдалось у 69 пациентов (86,3 %), у 11 (13,7 %) оно дебютировало с суставного синдрома, причём у 3-х больных (3,8 %) дебют напоминал болезнь McCarty. Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона) развивался в 5,3 % случаев (табл. 1).

В дальнейшем **миалгический синдром** развивался у всех больных РП, постепенно нарастая и усиливаясь во второй половине ночи. Боль носила двусторонний симметричный характер, её интенсивность увеличивалась при движении. В разгар болезни пациенты были практически полностью обездвижены: активные движения в плечевых и тазобе-

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РП

Показатели	ККБ №1(n=76) M±m (%)	Н.В. Бунчук (n=67) M±m (%)	p
Снижение массы тела	55,3±5,7	52,0±6,1	> 0,05
Лихорадка	59,2±5,6	54,0±6,1	> 0,05
Дебют с миалгического синдрома	86,3±3,9	100-5,6	> 0,05
Дебют с суставного синдрома	13,7±3,9	15±5,6	> 0,05
Болезнь Хортон	5,3±2,5	32,6±5,7	< 0,05

ренных суставах ограничивались за счёт боли и снижения мышечной силы (табл. 2).

Таблица 2
МИАЛГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В РАЗГАР РП

Локализация миалгического синдрома	Н.В. Бунчук (n =67)	ККБ №1 (n =76)
Три классических локализации	52 (78 %)	20 (26,3 %)*
Две локализации	15 (22 %)	56 (73,7 %)*
Плечевой пояс + шея	6 (40 %)	22 (39,3 %)
Плечевой + тазовый пояс	8 (53 %)	34 (60,7 %)
Тазовый пояс + шея	1 (7 %)	0

* Примечание: статистически достоверное различие показателя (p<0,05).

Отмечалась высокая интенсивность болевого синдрома в среднем по группе, которая колебалась от 40,0 мм до 90,0 мм (в среднем – 69,1 ± 15,2 мм (оценка пациентом) и 66,1 ± 14,3 мм (оценка врачом)). Утренняя скованность колебалась от 60 до 240 мин (в среднем 123,4 ± 44,8 мин).

В 61,8 % случаев уровень элевации верхних конечностей составил 2 балла, у 21,0 % больных – достигал 3-х баллов, у 17,1 % – 1 балла. 16 больных (21%) были полностью обездвижены.

Средняя мышечная сила соответствовала 2,6 ± 4 балла, индекс активности РПМ – 32,8 ± 0,8.

Суставной синдром имелся у 32 больных (42,1 % случаев). Симметричное поражение суставов отмечалось у 8 больных (25,0 %). В процесс преимущественно были вовлечены крупные суставы верхних и/или нижних конечностей: коленные (43,8%), лужезапястные (25%), плечевые.

Изолированного суставного синдрома не было, у всех больных он сочетался с болью в мышцах плечевого пояса, шеи или бедер.

Восемь человек (10,5 %), которые в начале исследования были внесены в группу больных РПМ, в результате динамического наблюдения через 4 – 6 мес были исключены из-под наблюдения в связи с развитием у них типичной клиники ревматоидного артрита (РА).

При лабораторном обследовании у 63 пациентов (82,9 %) была выявлена анемия, причём в 13 случаях (17,1 %) уровень гемоглобина был ниже 100 г/л, у 50 больных (65,8 %) он колебался в пределах 100 – 120 г/л, у 13 чел. (17,1 %) – оставался нормальным .

Величина СОЭ варьировала от 13 до 84 мм/час, у большинства больных (89,5 %) уровень СОЭ значительно превышал 30 мм/час. В 8 случаях (10,5%) СОЭ оставалась нормальным. Ревматоидный фактор (РФ) отсутствовал у всех наших пациентов с РПМ.

Выраженных изменений иммунологических показателей не наблюдалось, лишь у 13 больных (17,1 %) определялось повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) более 56 у.е.

При проведении ГК теста положительный ответ был получен в течение нескольких часов у 3-х больных (3,9 % случаев). В первые сутки ГК тест был расценен как положительный у 6 пациентов(7,9 %), через трое суток – у 59 больных (77,7 %), к концу недели – у 8 человек (10,5 %) (рис.).



Обсуждение

При оценке результатов исследования было установлено, что наличие в клинической картине общевоспалительных симптомов (лихорадка, анорексия, похудание), не являющихся специфическим признаком РП часто встречается в дебюте болезни. В нашем исследовании лихорадка отмечалась у 59,2% больных, снижение массы тела – в 55,3 % случаев. Данные зарубежных авторов по этому вопросу существенно различаются. Так, Wu Hu – Sheng [24] указывает на снижение веса у больных РП в 66,7 % случаев, лихорадку – у 61,1 % заболевших. По данным R. Caporali [16, 17], снижение веса и лихорадка обнаруживались у 38,5% и 35,4 % больных соответственно.

Симметричное вовлечение мышц плечевого пояса встречается в 100 % случаев как по данным литературы, так и по полученным нами результатам. У всех пациентов болевые ощущения при РПМ имеют типичную локализацию (шея, плечевой и тазовый пояс). Миалгический синдром с вовлечением трёх типичных областей в разгар болезни отмечался у 26,3 % наблюдавшихся нами больных, что достоверно (p<0,05) меньше данных Н.В. Бунчука (78 % больных). Частота одновременного

- polymyalgia rheumatica and giant cell arthritis. Proceed. 9th Asia Pacific League of Assoc.for Rheumatol.Congress. APLAR,2000,May 21-26, Beijing, China, 110.
13. Bird H. European diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica Ann.Rheum.Dis., 2001,60, suppl 1, 1060-1063.
14. Brian F. M.Polymyalgia rheumatica: Clinical presentation is key to diagnosis and treatment. Cleveland Clin. J. M., 2004, 71, 6, 489.
15. Cantini F, Shoulder ultrasonography in the diagnosis of polymyalgia rheumatica: a case control study. Rheumatol., 2001, 28(5), 1049 -1055.
16. Cantini F. Inflamed shoulder structures polymyalgia rheumatica and in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2001, 44(5), 1155 -1059.
17. Caporali R. Presenting features of polymyalgia rheumatica and rheumatoid arthritis with PMR – like onset. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 1021-1024.
18. Evans J.M., Hunder G.G. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 2000, 26, 493–515.
19. Gran J. T. Myklebust G. The incidence and clinical characteristics of peripheral arthritis in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a prospective study of 231 cases Rheumatology, 2000, 39, 283–287.
20. Leeb B.F., Bird H.A. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. Ann. Rheum. Dis., 2004, 63(10),1279-1283.
21. Narvѳez J. Nolla-Solѳ J. M., Musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 1060-1063.
22. Salvarani C., Cantini F., Boiardi L. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N. Engl. J. Med., 2002, 347, 261–271.
23. Smolen J.S., Breedveld F.C. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology, 2003, 42, 244-257.
24. Wu Hu-Sheng, Tang Fu Lin. Abstr. Aplar 2000, May 21-26, 382.

Поступила 10.07.07

Abstract

T.Y. Kocherova, E.N. Otteva

Clinical picture of polymyalgia rheumatica in Habarovsk region's residents

Objective. To study clinical picture and significance of diagnostic criteria of polymyalgia rheumatica (PMR) in pts of Habarovsk region.

Material and methods. 76 pts (63 female, 13 male) fulfilled modified PMR diagnostic criteria (h. Bird 1997, 2001) were included. Mean age of the patients at the diagnosis was 66,2±1,0 years. Frequency and intensity of myalgia and joint syndrome, laboratory changes, and efficacy of corticosteroid (CS) low doses were evaluated.

Results. Annually 4-9 new cases of PRM were revealed in Habarovsk region. Mean duration of the disease before the diagnosis was 7,5±1,0 months. 69 pts (86,3%) had typical disease onset with cervical, shoulder, pelvic muscles involvement. In 11 pts (13,7%) joint syndrome was the presenting feature and in 3 pts the disease onset resembled McCarty disease. Knee and wrist joints were involved most frequently (43,8% and 25,0% respectively). Giant cell arteritis (Horton disease) developed in 5,3% of cases. ESR exceeded 30 mm/hour in 68 pts (89,5%). In 8 pts (10,5%) ESR remained in normal limits. CS test in 3 pts (3,9%) provided positive result after the first several hours, in 6 pts (7,9%) – during the first day, in 59 pts (77,7%) – after 3 days and in 8 pts (10,5%) – to the end of the week.

Conclusion. PMR course in the Far East residents did not differ from classical picture. CS low doses administration is an important test for PMR diagnosis.

Key words: *polymyalgia rheumatica, diagnostic criteria, corticosteroid therapy*

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К НУКЛЕОСОМАМ У БОЛЬНЫХ «РАННЕЙ» СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

М.А. Котовская, С.К. Соловьев, Н.Ю. Никишина, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить клиническое и диагностическое значение антител к нуклеосомам у больных «ранней» системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. Обследованы 37 больных «ранней» СКВ (длительность заболевания < 12 мес.). Группа сравнения: 36 больных ревматоидным артритом (РА), 31 больной первичным синдромом Шегрена (СШ); контрольная группа – 45 здоровых доноров. Концентрацию антител к нуклеосомам и двухспиральной ДНК (дсДНК) определяли иммуноферментным методом (ИФМ).

Результаты. Уровень антител к нуклеосомам у больных СКВ ($64,5 \pm 53,7$ ЕД/мл) был достоверно выше, чем у пациентов с РА, СШ ($10,9 \pm 23,7$ ЕД/мл; $p < 0,05$ и $15,7 \pm 11,5$ ЕД/мл; $p < 0,05$ соответственно) и у доноров ($8,3 \pm 5,2$ ЕД/мл; $p < 0,05$). Отмечена выраженная связь между повышенными уровнями антител к нуклеосомам и антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (дсДНК) ($\chi^2 = 14,4$; $p < 0,05$). Чувствительность (87,5%) и специфичность (95%) антител к нуклеосомам в диагностике СКВ не превышали данные показатели антител к дсДНК (85,2% и 93% соответственно). Одновременное обнаружение антител к нуклеосомам и антител к дсДНК повышало специфичность до 97%. Выявлена связь между уровнем антител к нуклеосомам и активностью СКВ ($p < 0,0001$).

Заключение. Определение антител к нуклеосомам с помощью ИФМ является чувствительным и специфичным серологическим тестом для ранней диагностики СКВ, а также отражает активность СКВ.

Ключевые слова: антитела к нуклеосомам, антитела к двухспиральной ДНК, системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с такими нарушениями иммунорегуляции, которые являются причиной гиперпродукции широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунновоспалительное повреждение тканей и нарушения функций внутренних органов [1].

Основным звеном лабораторной диагностики СКВ является обнаружение аутоантител к клеточным антигенам, преимущественно к ядерным, в частности к гистонам (**anti-HST**) и **двухспиральной ДНК (дсДНК)**. Последние в настоящее время остаются наиболее распространенным диагностическим маркерам СКВ, однако они выявляются не более чем у 50 % больных, а их уровень не всегда коррелирует с активностью СКВ [2,3]. Другой, широко известный маркер СКВ – антинуклеарные

антитела (АНФ), имеют относительно низкую специфичность в связи с достаточно высокой частотой обнаружения не только при СКВ, но и при других аутоиммунных заболеваниях.

В последние годы особое внимание уделяется антителам к нуклеосомам [4, 5, 21]. Нуклеосома состоит из двойной спирали ДНК, обмотанной вокруг специфического комплекса из восьми нуклеосомных гистонов (гистонового октамера). Нуклеосома представляет собой дисковидную частицу с диаметром около 11 нм, содержащую по две копии каждого из нуклеосомных гистонов (H2A, H2B, H3, H4). Гистоновый октамер образует белковую сердцевину, вокруг которой дважды обмотана двуспиральная ДНК (146 нуклеотидных пар ДНК на гистоновый октамер). По данным Z. Amoura с соавт. [5], нуклеосомы являются превалирующими патогенетическими антигенами у больных СКВ, а появление антител к нуклеосомам ассоциируется с поражением почек [4-6]. На биологических моделях СКВ было показано, что антитела к нуклеосомам свидетельствуют о развитии клинических проявлений болезни [14]. Однако до настоящего времени

остается дискуссионным вопрос о специфичности антител к нуклеосомам при СКВ, особенно на ранних сроках развития заболевания, нет убедительных данных о преимуществах этого теста перед выявлением дсДНК [14, 15].

Целью настоящего исследования являлось изучение специфичности и чувствительности антител к нуклеосомам при ранней СКВ, их связи с клиническими проявлениями, характером течения, активностью СКВ.

Материал и методы

В исследование было включено 37 больных европеоидной расы с достоверным диагнозом СКВ (не менее 4х критериев Американской коллегии ревматологов, 1997) с давностью заболевания до 12 мес. Все отобранные больные проходили стационарное обследование в клинике ГУ Института ревматологии РАМН и на момент обследования не получали глюкокортикоидные (ГК) препараты и цитостатики. В группу сравнения вошли 36 пациентов ревматоидным артритом (РА) и 31 пациент с первичным синдромом Шегрена (СШ). Группу контроля составили 45 здоровых доноров, сопоставимых с больными СКВ по полу и возрасту.

подавляющую часть больных «ранней» СКВ составляли женщины в возрасте до 30 лет (70%), более позднее начало болезни наблюдалось всего у 4х больных (10,8%). В 13 случаях СКВ развилась у подростков 14-19 лет (35,1%). У 10 из 37 больных обследование проводилось от нескольких недель до 3х мес. от начала СКВ.

Характер течения и активность [16, 17, 18] СКВ, а также частота основных клинических и лабораторных проявлений заболевания представлена в табл. 1, из которой следует, что большинство больных имели острый или подострый вариант течения СКВ, первично хроническое течение было только у 2 пациентов (5,4%). В обследованной группе с наибольшей частотой встречались такие клинические проявления СКВ, как поражение суставов (75,6%), поражение кожи (62%), нефрит (32,4%), поражение ЦНС (5,4%). Среди лабораторных нарушений чаще всего выявлялась лейкопения (у 30% больных) и анемия (в 21,6% случаев), антитела дсДНК и положительный АНФ в диагностических титрах обнаруживались у 86% и 84% больных соответственно.

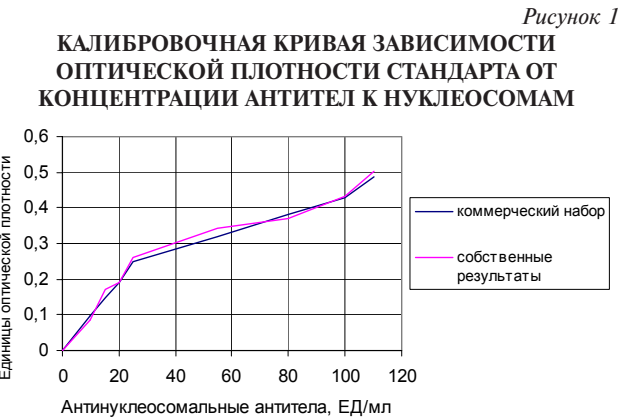
Антитела к нуклеосомам IgG определяли иммуноферментным методом (ИФМ) с использованием коммерческих наборов (Quanta lite, США), согласно инструкции фирмы производителя. В лунки полистироловых планшет вносили по 100 мкл разведенного образца сыворотки (1:500) и инкубировали при 37° С в течение 1 часа. Затем промывали лунки 3 раза фосфатно-солевым буфером, вносили по 100 мкл человеческого IgG в разведении 1:20000 и инкубировали при 37° С в течение 30 мин.

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СКВ.

ПРИЗНАК	ПАЦИЕНТЫ	
	N	%
ТЕЧЕНИЕ		
Острое	27	73,0
Подострое	8	21,6
Хроническое	2	5,4
АКТИВНОСТЬ		
I степень	2	5,4
II степень	26	70,3
III степень	9	24,3
SLEDAI, баллы	12,4 (SD 7,2)	
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ		
ЭРИТЕМАТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ	23	62,2
ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИТЫХ ОБОЛОЧЕК (язвенный стоматит, энантема, хейлит)	5	13,5
ПОРАЖЕНИЕ ЦНС	2	5,4
ПОЛИАРТРИТ/ПОЛИАРТРАЛГИИ	28	75,7
ПОЛИСЕРОЗИТ	11	30,0
НЕФРИТ	12	32,4
— из них с нефротическим синдромом	3	8,1
ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ		
— livedo reticularis	8	21,6
— синдром Рейно	15	40,5
— капилляриты	5	13,5
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ		
Анемия (гемоглобин < 100 г/л)	8	21,6
Лейкопения < 3,2 x 10 ⁹ /л	11	30,0
Тромбоцитопения <100 x 10 ⁹ /л	1	2,7
АКЛ (МЕ/мл)	В пределах нормы	
Антитела к дсДНК (>20 ЕД/мл)	32	86,4
Антинуклеарный фактор	31	83,7

Далее промывали лунки 3 раза фосфатно-солевым буфером и вносили 75 мкл субстратного раствора (3,3', 5,5'-тетраметилбензидин, перекись водорода 0,01% и цитратно-фосфатный буфер в разведении 9мл:1мл:4мкл). Планшеты выдерживали 15 мин при 37° С, затем останавливали реакцию 48% раствором серной кислоты и определяли оптическую плотность на спектрометре при длине волны 450 нм. Каждое исследование проводилось в дублях. Верхняя граница нормальной концентрации (Cut off) в соответствии с рекомендациями фирмы производителя, полученными при исследовании 300 сывороток здоровых доноров, составляла 25 ЕД/мл (Mean + 3SD). Калибровочная кривая концент-

рации антител к нуклеосомам сверена с данными, которые были получены нами при исследовании 45 сывороток здоровых доноров. Калибровочная кривая зависимости оптической плотности стандарта от концентрации антител к нуклеосомам представлена на рис. 1.



Антитела к двухспиральной ДНК определяли ИФМ с использованием коммерческих наборов (Quanta lite, США), согласно инструкции фирмы производителя. Верхняя граница нормальной концентрации составляла 20 ЕД/мл (Mean + 3SD), что соответствует результатам, полученным при исследовании 150 сывороток здоровых доноров.

Исследуемые сыворотки хранили при температуре -70 °С. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0, включая методы параметрического и непараметрического анализа (коэффициент корреляции Спирмена, χ^2 -критерий, тест Манна – Уитни, метод Крускала – Уоллеса). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность выявленных аутоантител в диагностике СКВ рассчитывали согласно рекомендациям Е.С. Vamvakas [20].

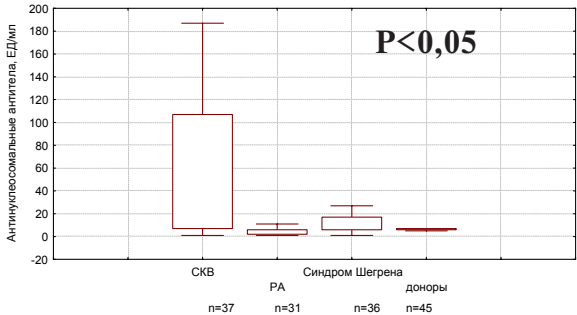
Результаты

В сыворотках доноров уровень антител к нуклеосомам варьировал от 0,26 ЕД/мл до 22,5 ЕД/мл, составляя в среднем $8,3 \pm 5,2$ ЕД/мл. В сыворотках больных РА уровень антител к нуклеосомам определялся в диапазоне от 0,14 до 14,5 ЕД/мл, составляя в среднем $10,9 \pm 23,7$ ЕД/мл, а в группе СШ — от 0,16 до 52,5 ЕД/мл, средний уровень составлял $15,7 \pm 11,5$ ЕД/мл.

Уровень антител к нуклеосомам у больных СКВ варьировал от 0 до 186,6 ЕД/мл, а их средний показатель был $64,5 \pm 53,7$ ЕД/мл. Увеличение уровня антител к нуклеосомам > 25 ЕД/мл отмечено у 33 пациентов СКВ (89,1%), 1 пациента с РА (2,7%), у 5 пациентов с первичным СШ (13,5%) и ни у одного чел. в группе доноров. Концентрация антител к нуклеосомам достоверно превышала показатели контрольной группы, групп больных РА и первичным СШ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Рисунок 2

**УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К НУКЛЕОСОМАМ У БОЛЬНЫХ
СКВ, РА, ПЕРВИЧНЫМ СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА
И У ДОНОРОВ**



Концентрация антител к дсДНК была повышена у 32 (86,5%) из 37 больных СКВ. В целом отмечена достоверная корреляция между обнаружением антител к нуклеосомам и к дсДНК ($\chi^2 = 14,4$; $p < 0,05$). Результаты сравнительного изучения диагностической чувствительности и специфичности антител к нуклеосомам и дсДНК в диагностике СКВ представлены в табл. 2. Чувствительность и специфичность антител к нуклеосомам были выше, чем у антител к дсДНК, а одновременное выявление данных аутоантител повышало специфичность лабораторной диагностики СКВ до 97%.

Таблица 2

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИТЕЛ
К НУКЛЕОСОМАМ И дсДНК ПРИ СКВ, %**

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
Антитела к нуклеосомам IgG	87,5	95
Антитела дсДНК IgG	85,2	93
Антитела к нуклеосомам IgG и антитела дсДНК IgG	79	97

При сравнительной характеристике пациентов СКВ с повышенным уровнем антител к нуклеосомам (>25 ЕД/мл) и больных с антителами к дсДНК (>20 ЕД/мл) статистически значимых различий между группами выявлено не было. В обеих группах имелись поражения почек, центральной нервной системы и серозных оболочек. В группе больных с антителами к нуклеосомам чаще выявлялось поражение суставов. Прослежена достоверная связь обоих типов антител с активностью СКВ: у больных как с повышенным уровнем антител к нуклеосомам, так и с повышенным уровнем дсДНК чаще регистрировалась 3 степень активности заболевания, чем 1 и 2 степени. Такое соотношение сохранялось и при балльной оценке активности заболевания с использованием индекса оценки активности SLEDAI ($r = 0,41$; $p < 0,0001$ и $r = 0,32$; $p < 0,05$ соответственно).

Таблица 3

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ АНТИТЕЛ К НУКЛЕОСОМАМ И АНТИТЕЛ К дсДНК

Автор	Группа СКВ, n	Контрольная группа, n	Антитела к нуклеосомам		Антитела к дсДНК	
			Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Julkunen H. и соавт. 2005 [9]	296	77 – РА, 32 – СШ, 8 – СЗСТ, 4 – ССД, 1- ПМ	30	92	69	66
Cairns A. и соавт. 2003 [7]	95	48 – РА, 28 – ФМ	64,2	98,8	51,6	98,2
Ghirardello A. и соавт. 2004 [8]	101	48 – инфекционные заболевания, 35 – ССД, 30 – СШ, 20 – РА	86,1	-	95,3	96
Suer W. и соавт. 2004 [12]	295	119 – ССД, 101 – СШ и ПМ	62	100	-	-
Simon J. и соавт. 2003 [11]	73 (СКВ < 1 года)	50 – СЗСТ, 31 АФС, 70 – васкулит, 50 – СШ, 40 – ВМ, 20 – ССД	100	63	97	95
Su Y. и соавт. 2007 [21]	233	41 – СШ, 16 – ДМ, 24 – ПМ, 26 – СЗСТ, 33 – ССД, 35 – РА, 20 – СА, 25 – ДОА	61,8	97,6	46,4	98,4
Собственные результаты	37 (СКВ<1 года)	36 – РА, 31 – СШ	87,5	95	85,2	93

Примечание: РА – ревматоидный артрит, СА – спондилоартропатии, СКВ – системная красная волчанка, СШ – синдром Шегрена, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, ССД – системная склеродермия, ПМ – полимиозит, ФМ – фибромиалгия, АФС – антифосфолипидный синдром, ВМ – воспалительная миопатия, ДОА – деформирующий остеоартроз.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают данные других авторов о высокой диагностической значимости ИМФ определения антител к нуклеосомам в сыворотках крови больных СКВ (табл. 3). Концентрация антител к нуклеосомам у больных СКВ достоверно более высокая, чем у больных РА, СШ и здоровых лиц (доноров). Имеются данные о высокой чувствительности (30 – 100%) и специфичности (92 – 99%) определения этих антител в диагностике СКВ [1, 7-9, 11,12]. Согласно нашим данным, чувствительность антител к нуклеосомам при СКВ составляет 87,5%, специфичность 95%. Различия результатов по оценке чувствительности и специфичности антител к нуклеосомам могут зависеть от подбора больных СКВ и группы сравнения, а также от методических особенностей при проведении реакции [19]. Выявленная нами высокая чувствительность и специфичность антител к нуклеосомам может быть обусловлена высокой аналитической чувствительностью коммерческого набора и гомогенностью исследуемой группы пациентов с СКВ. По данным одних авторов, антитела к нуклеосомам превосходят по диагностической значимости

антитела к дсДНК [13], в то время как по другим сообщениям, антитела к дсДНК обладают более высокой чувствительностью и специфичностью при СКВ [10]. По нашим данным, одновременное определение антител к нуклеосомам и дсДНК позволяет повысить специфичность лабораторной диагностики СКВ до 97%.

Высокая частота обнаружения антител к нуклеосомам у пациентов с «ранней» СКВ, характеризующейся небольшой продолжительностью болезни, свидетельствует о возможности использования ИМФ определения антител к нуклеосомам в диагностике СКВ на ранних сроках заболевания.

Таким образом, определение антител к нуклеосомам с помощью ИМФ является чувствительным и высокоспецифичным серологическим тестом для ранней диагностики СКВ и дифференциальной диагностики СКВ с другими ревматическими заболеваниями.

Определение антител к нуклеосомам и антител к дсДНК выполнялось в рамках совместной научной работы ГУ Института ревматологии (Москва) и Института молекулярной и клеточной биологии (Франция).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Рук. для практикующих врачей. М., Литтерра, 2003, 507.
2. Pisetsky D.S. Anti-DNA and autoantibodies. Curr. Opin. Rheumatol., 2000, 12, 364-368.
3. Villarreal G.M., Drenkard C., Villa A.R. et al. Prevalence of 13 autoantibodies and of the 16/6 and related pathogenic idiotypes in 465 patients with systemic lupus erythematosus and their relationship with disease activity. Lupus, 1997, 6, 425-435.
4. Amoura Z., Piette J.C., Bach J.F., Koutouzov S. The key role of nucleosomes in lupus. Arthr. Rheum. 1999, 42, 833-843.
5. Amoura Z., Koutouzov S., Piette J.C. The role of nucleosome in lupus. Curr. Opin. Rheumatol., 2000, 12, 369-373.
6. Burlingame R.W., Boey M.L., Starkebaum G., Rubin R.L. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest., 1994, 94, 184-192.
7. Cairns A.P., McMillan S.A., Crockard A.D. et al. Antinucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 272-273.
8. Chirardello A., Doria A., Zampieri S. et al. Antinucleosome antibodies in SLE: a two-year follow-up study of 101 patients. J. Autoimmun., 2004, 22, 235 – 240.
9. Junkonen H., Salonen E.M., Walle T.K., Miettinen A. Anti-nucleosome antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Scan. J. Rheumatol., 2005, 34 (2), 122-124.
10. Min D.J., Kim S.J., Park S.H. et al. Anti-nucleosome antibodies: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. Clin. Exp. Rheumatol., 2002, 20, 13-18.
11. Simon J.A., Cabiedes J., Ortiz E. et al. Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. Rheumatol., 2005, 43, 220-224.
12. Suer W., Dahnrich C., Schumberger W., Stocker W. Autoantibodies in SLE but not in scleroderma react with protein-stripped nucleosomes. J. Autoimmun. 2004, 22, 325-334.
13. Sallai K., Nagy E., Derfalvy B. et al. Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Diagn. Labor. Immunol., 2005, Jan, 56-59.
14. Amoura Z., Chabre H., Koutouzov S. et al. Nucleosome-restricted antibodies are detected before anti-ds DNA and/or antihistones antibodies in serum of MRL-Mp lpr/lpr and +/+ mice and are present in kidney eluates of lupus mice with proteinuria. Arthr. Rheum., 1994, 37, 1684-1688.
15. Decker P. Nucleosome autoantibodies. Clin. Chim. Acta, 2006, 366, 48-60.
16. Насонова В.А. Системная красная волчанка. В кн. «Клиническая ревматология» (под ред. В.А.Насоновой, М.Г.Астапенко). М., 1989, 143-175.
17. Bombardier C., Gladman DD., Urowitz MB. et al. Derivation of the SLEDAI. Arthr. Rheum., 1992, 35, 6, 630-640.
18. Gladman DD., Ibanez D., Urowitz MB. SLEDAI 2000. J. Rheumatol., 2002;29:288-291.
19. Villalta D., Tozzori R., Bizzaro N. et al. The relevance of autoantigen source and cutoff definition in antichromatin (nucleosome) antibody immunoassays. Ann. N Y Acad. Sci., 2005, 1050, 176-184.
20. Vamvakas E.C. Meta-analyze of studies of the diagnostic accuracy of laboratory tests: a review of the concepts and methods. Arch. Pathol. Lab. Med., 1998, 122, 675 – 686.
21. Yin Su, Ru-Lin Jia, Lei Han, Zhan-Guo Li. Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Clin. Immunol., 2007, 122, 115–120.

Поступила 15.05.07

Abstract

M.A. Kotovskaya, S.K. Solovjov, N.Y. Nikishina, E.L. Nasonov

Clinical significance of antinucleosome antibodies in patients with “early” systemic lupus erythematosus

Objective. To assess clinical and diagnostic value of antibodies to nucleosome in «early» systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. 37 pts with «early» SLE were included. The control groups consisted of 36 pts with rheumatoid arthritis (RA), 31 pts with primary Sjogren's syndrome (SS) and 45 healthy subjects. Concentration of antibodies to nucleosome and to double stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA) was measured with enzyme immunoassay (EIA).

Results. The level of antinucleosome antibodies in SLE pts ($64,5 \pm 53,7$ U/ml) was significantly higher than in RA and SS pts ($9 \pm 23,7$ U/ml; $p < 0,05$ и $15,7 \pm 11,5$ U/ml respectively; $p < 0,05$) or in donors ($8,3 \pm 5,2$ U/ml; $p < 0,05$). Correlation was found between level of antibodies to nucleosome and antibodies to dsDNA ($\chi^2 = 14,4$; $p < 0,05$). Sensitivity (87,5%) and specificity (95%) of antinucleosome antibodies were similar to anti-dsDNA antibodies (85,2% и 93% respectively). Simultaneous evaluation of antibodies to nucleosome and dsDNA provided 97 % specificity. There was a correlation between the level of antibodies to nucleosome and disease activity in SLE ($p < 0,0001$).

Conclusion. Evaluation of antinucleosome antibodies with EIA is a sensitive and specific serological test for early SLE diagnosis. The antibodies to nucleosome reflect activity of SLE

Key words: *antinucleosome antibodies, anti-dsDNA antibodies, systemic lupus erythematosus*

ОБЗОР

МЕСТО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.К.Соловьев, Е.А.Асеева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Плазмаферез (ПФ), (плазмаобмен, от греч. «apheresis» — «удаление») — один из наиболее распространенных методов экстракорпоральной терапии, используемый для лечения 30 заболеваний различных органов и систем. Впервые термин «плазмаферез» использовал в 1914 г. J.Abel, США, обозначив так способ разделения крови у лабораторных животных[1]. Процедура ПФ заключается в разделении крови на клеточные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д.) и плазму. Плазма, отделенная от клеточных элементов, удаляется из кровотока и замещается альбумином, свежезамороженной плазмой или физиологическим раствором. При эксфузии 1 л плазмы удаляется около 65% циркулирующих внеклеточных соединений [2]. В настоящее время существует несколько различных технологий ПФ, предназначенных как для удаления, так и для обработки циркулирующей плазмы. Наиболее распространен непрерывный центрифужный ПФ, когда разделение плазмы и клеточных элементов происходит при центрифугировании цельной крови. С помощью этой методики можно получать значительные объемы плазмы, вплоть до полного ее замещения. Полноценное удаление циркулирующей плазмы можно также проводить с помощью мембранного или капиллярного ПФ, в этом случае сепарация крови происходит на мембранном (капиллярном) фильтре, имеющем поры определенного размера, пропускающие плазменные белковые соединения, воду и электролиты, и задерживающие клетки крови. На этом же принципе построены и различные методики обработки плазмы: *двойная фильтрация плазмы, криофильтрация и иммуносорбция*, применяющиеся для селективного удаления из кровотока различных патологических соединений (иммуноглобулинов, антител к ДНК, ревматоидного фактора — РФ, циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК и др.). Помимо удаления плазмы и ее компонентов, существуют методики удаления из циркуляции пулов различных клеток — цитаферез, в лечении ревматических заболеваний наиболее эффективным считается *гранулоцитоферез*.

Двойная фильтрация плазмы (ДФП): использует-ся два капиллярных фильтра, на первом происходит сепарация плазмы, с помощью второго (с меньшим диаметром пор) из плазмы удаляются белковые макромолекулярные соединения. Целью ДФП является более селективное удаление из циркуляции патологических соединений — фибриногена, ЦИК, аутоантител, некоторых провоспалительных цитокинов. Преимущества ДФП заключаются в незначительном объеме удаляемого плазменного концентрата (около 400 мл при обработке 3,5-5,0 л плазмы) без необходимости замещения белковыми растворами.

Имуносорбция (ИС): технологический аналог ДФП, вместо второго фильтра используется различные имуносорбенты. Протеин А-сорбент (Prosorba) содержит белок А, выделенный из оболочки стафилококка, способен с высокой селективностью удалять из циркуляции IgG, в том числе антиядерные антитела, РФ и ЦИК. Применяется в основном при лечении больных РА. Имуносорбенты, содержащие декстран сульфат или аминокислоты — триптофан/фенилаланин (Selesorb, Therasorb, Immunosorba PH-350 и другие), — обеспечивают высокоспецифическую сорбцию антител к ДНК. ИС превосходит по эффективности ДФП и используется для лечения больных СКВ, резистентных к ПФ и ДФП.

Гранулоцитоферез (ГЦФ): механизм действия основан на селективном удалении из циркуляции гранулоцитов (ГЦ) и моноцитов (МЦ), пулов клеток, обеспечивающих каскад провоспалительных и иммунных реакций, принимающих непосредственное участие в патогенезе ревматических заболеваний. ГЦФ осуществляется с помощью перфузии цельной крови через специальный фильтр (Adacolumn), содержащий микрогранулы ацетатцеллюлозы, обладающей высокой степенью связывания с гранулоцитами и моноцитами. За 1 сеанс ГЦФ, продолжительностью 60-70 мин, удаляется до 80-90% всех находящихся в кровяном русле ГЦ и МЦ. ГЦФ используется при лечении больных РА, неспецифическим язвенным колитом, гангренозной пиодермией.

Первые сообщения о терапевтической эффективности ПФ относятся к концу 50-х годов XX

Попытки выяснить роль и место ПФ в терапии больных с волчаночным нефритом не ограничивались его добавлением к стандартным режимам лечения. В конце 80-х годов была выдвинута концепция «синхронизированной терапии», основанной на комбинации ПФ и пульс-терапии ЦФ [15, 16]. По мнению авторов концепции синхронизации, быстрое удаление из циркуляции аутоантител с помощью ПФ вызывает ответную пролиферацию В-лимфоцитов, сопряженную с гиперпродукцией иммуноглобулинов, формированием синдрома рикошета (antibody-rebound) и клинического ухудшения. Предполагалось, что инфузии ударных доз ЦФ способны подавить молодые клоны лимфоцитов на стадии пролиферации и индуцировать иммунодеплекцию с развитием стойкого клинического эффекта. В ряде сообщений подтверждалась высокая клиническая эффективность синхронизированной терапии у больных с быстропрогрессиру-

ющим течением волчаночного нефрита, отсутствием ответа на консервативную терапию и с наличием иммунологической активности [17, 18, 19]. В работе J.G. Hanly и соавт., (1995) и некоторых других (P.C. Dau и соавт., 1991) обнаружены различные пути воздействия синхронизированной терапии на патогенез СКВ, в том числе влияние на субпопуляции Т-регуляторных клеток [20].

Для подтверждения гипотезы эффективности программы синхронизации при СКВ было проведено два рандомизированных клинических исследования. В первом 18 больных с волчаночным нефритом были рандомизированы на 2 группы, в группе I пациенты получали ежемесячно пульс-терапию ЦФ и преднизолон внутрь, во II группе перед каждой инфузией ЦФ проводилось 3 процедуры ПФ. Результаты лечения оценивались через 24 месяца. Оказалось, что в каждой из групп по 2 из 9 пациентов развили терминальную почечную недостаточность, а у 3-х в каждой группе отмечено значительное улучшение с наступлением ремиссии. Статистически значимых различий по сравниваемым клиническим и лабораторным параметрам между группами не выявлено [21]. В другом исследовании M.G. Danieli и соавт. (2002), рандомизировали 28 больных с диффузно-пролиферативным волчаночным нефритом (IV класс по классификации ВОЗ), в исследуемой группе ПФ синхронизировали с ежемесячным болюсными инфузиями ЦФ в течение 6 месяцев, в контрольной группе ежемесячно вводился только циклофосфан (по 750 мг/м² внутривенно в каждой группе). Через 6 месяцев от начала исследования лучшие результаты отмечены в группе больных получавших ПФ, у 9 из 12 отмечено развитие ремиссии в отличие от 2^{ой} группы, где ремиссия зафиксирована только у 5 из 16 больных ($p < 0,02$). Через 4 года наблюдения статистически достоверных различий между группами не выявлено [22]. Несмотря на негативные результаты рандомизированных исследований, к недостаткам которых можно отнести незначительное количество больных (всего 46 больных, что сопоставимо с пилотными исследованиями — 54 пациента с подтвержденным эффектом), концепция синхронизированной терапии волчаночного нефрита достаточно хорошо обоснована теоретически, находит свое подтверждение в эксперименте и оказывается востребованной у больных с прогрессирующим течением нефрита при неэффективности ГК и цитостатиков [23, 24]. Роль и место синхронизированной терапии в лечении больных СКВ должны обсуждаться и требуют уточнения, перспективными компонентами синхронизации могут оказаться ритуксимаб, селективная иммуносорбция и микофенолата мофетил [25].

Несмотря на противоречивые результаты и недоказанную эффективность ПФ, частота использования этого метода лечения у больных СКВ остается

стабильной на протяжении последних 5 лет. Так, по данным Ассоциации Гемафереза во Франции ежегодно до 20 больных СКВ получают терапию ПФ, что составляет около 2% от всех больных, подвергнутых этой процедуре, в Швеции применение ПФ при СКВ зарегистрировано в 3% случаев [26, 27].

На частоту использования ПФ при не осложненном течении СКВ влияют различные факторы, немаловажное значение среди которых имеют стоимость лечения и риск развития побочных эффектов. Однако в настоящее время наиболее часто ПФ используется как один из важнейших компонентов терапии критических состояний, обусловленных полиорганной недостаточностью с развитием угрожающих жизни поражений различных органов и систем у больных СКВ [28, 29].

Основными показаниями для проведения ПФ при СКВ является развитие следующих синдромов и состояний:

Быстропрогрессирующий волчаночный нефрит резистентный к стандартной терапии ГК и цитостатиками. Для индукционной терапии обычно используется комбинация подавляющих доз ГК и ЦФ (пульс-терапия) с последующим назначением микофенолата мофетила, азатиоприна или циклоспорина. Раннее подключение к стандартной терапии ПФ может ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленный прогноз. Показано применение ПФ у больных с быстропрогрессирующим нефритом, ассоциированным с криоглобулинемией и развитием гипервязкого синдрома [4, 30]. В зависимости от клинико-лабораторных показателей и состояния больного, чаще всего назначают от 3 до 5 сеансов ПФ, с интервалами между ними в 2-3 дня, в некоторых случаях возможно проведение ПФ в течение 3 недель. Для предотвращения развития синдрома рикошета и повышения эффективности терапии после каждого ПФ проводятся инфузии ЦФ по 5мг/ кг веса и метилпреднизолон 15-20 мг/кг. Проведение ПФ противопоказано у больных с выраженной гипопротеинемией (менее 50 г/л).

Геморрагический альвеолит. Редкое и мало изученное проявление СКВ. Частота выявления не превышает 2%, однако летальный исход при несвоевременной диагностике и неправильном лечении достигает 90%. Стандарты лечения геморрагического пневмонита не разработаны. Немногочисленные пилотные исследования и описания случаев свидетельствуют о положительном эффекте ПФ синхронизированного с пульс-терапией ЦФ, метипредом и иммуноглобулином на ранних сроках развития этого тяжелого поражения легких [31, 32]. В зависимости от ситуации процедуры ПФ проводят ежедневно или через день, вплоть до купирования кровохаркания. ЦФ назначается 1-2 раза в неделю по 500-1000 мг (суммарно не более 3г), под прикрытием антибиотиков плюс метилпреднизолон ежедневно по 500-1000 мг.

преднизолона. Синхронизация ПФ с ГК и ЦФ является основным компонентом терапии больных СКВ с присоединившейся ТТП. Лечение обычно начинают с интенсивного плазмаобмена (до 5 сеансов) с замещением свежзамороженной плазмой и последующими инфузиями ЦФ (750-1000 мг/м² поверхности тела), метилпреднизолона (15-20 мг на 1 кг веса) и внутривенного иммуноглобулина (0,5-1 г на 1 кг веса) [41, 42, 43, 44, 45].

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). КАФС характеризуется наличием антифосфолипидных антител и признаками поражения минимум трех органов или систем. Антифосфолипидные антитела могут обнаруживаться у 50% больных СКВ, в то же время развитие КАФС наблюдается лишь в 1% случаев первичного или вторичного АФС [46]. Развитие КАФС при СКВ является ургентным состоянием, которое должно своевременно диагностироваться и требует эффективного мультимодального лечения. Основными компонентами терапии КАФС являются антикоагулянты, ГК, циклофосфан, внутривенный иммуноглобулин и повторные курсы ПФ (ежедневно или через день с замещением свежзамороженной плазмой). Циклофосфан и метипред вводятся внутривенно после проведения ПФ по 500-1000 мг. Для уменьшения риска развития вторичной инфекции назначаются антибиотики и противовирусные препараты [46, 47, 48]. Применение ПФ в комплексной терапии, по данным некоторых авторов, улучшает выживаемость пациентов с КАФС в 2 - 2,5 раза, а увеличение эффективности терапии возможно при комбинации ПФ и ритуксимаба [49].

Болезнь Шегрена (БШ). При БШ наряду с типичными поражениями экзокринных желез (сухой синдром) могут наблюдаться тяжелые поражения жизненно важных органов: гломерулонефрит, язвенно-некротический криоглобулинемический васкулит, альвеолит, полимиелорадикулоневрит. Развитие тяжелых мультиорганных поражений предопределяет неблагоприятный жизненный прогноз и требует проведения интенсивной терапии. Многоцентровых рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность ПФ в лечении тяжелых форм БШ, не проводилось. Однако в ряде публикаций имеются сведения, подтверждающие целесообразность применения серийного (4-6 процедур с интервалами в 2-3 дня) ПФ синхронизированного с пульс-терапией ЦФ (500-1000 мг) и метилпреднизолоном (500-1000 мг) у больных с развитием некротизирующего криоглобулинемического васкулита и гломерулонефрита [50, 51].

Системные васкулиты (СВ). Эффективность применения ПФ в комплексной терапии СВ подтверждается в ряде пилотных исследований и при описании отдельных случаев, однако несколько рандомизированных испытаний не подтвердили

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Заболевание	Терапия	Эффективность	Тип исследования
Б-нь Kawasaki	Плазмаферез	Не доказана	Описания случаев
Ревматоидный артрит	Плазмаферез Протеин А-сорбент	Не эффективно Умеренный эффект	Открытые и контролируемые Контролируемое исследование
Б-нь Шегрена	Плазмаферез	Эффективность при криоглобулинемии	Описания случаев
Воспалительные миопатии	Плазмаферез	Возможная эффективность на ранних стадиях	Не контролируемые исследования
Системные васкулиты	Плазмаферез	Возможная эффективность при поражении почек	Открытые исследования
СКВ	Плазмаферез, иммуносорбция	Эффективность при состояниях угрожающих жизни, прогрессирующем нефрите	Открытые исследования

превосходство комбинации ПФ с пульс-терапией ЦФ и метилпреднизолоном перед изолированным применением этих двух препаратов у больных с узелковым полиартериитом, синдромом Churg-Strauss с прогрессирующим гломерулонефритом [52, 53, 54]. С другой стороны, применение ПФ у больных СВ с развитием прогностически неблагоприятных форм ANCA ассоциированного гломерулонефрита может значительно ускорить восстановление функции почек и улучшить отдаленную выживаемость. Так, при ретроспективном анализе нескольких исследований G. Gaskin, C.D. Pusey, (2001), установили, что применение ПФ (до 10 процедур в месяц) позволило прекратить диализ у 67-100% пациентов с прогрессирующим гломерулонефритом, по сравнению с группой больных, не получавших ПФ – 33% [55].

Ревматоидный артрит. Попытки лечения больных РА с помощью ПФ были начаты в начале 60-х годов и продолжались в течение последующих 15-20 лет. Кратковременный эффект процедур ПФ и недоказанная эффективность в контролируемых испытаниях не позволяют однозначно рекомендовать его для лечения неосложненного РА. В ряде случаев применение ПФ оправдано при наличии системных проявлений, криоглобулинемии и гипервязкого синдрома [30]. В нескольких экспериментальных работах приводятся данные об эффективности ПФ в комбинации с повышенными дозами метотрексата и метилпреднизолона у больных РА и системными формами ЮРА [64]. При лечении больных РА с несуставными проявлениями ПФ назначается в качестве индукционной терапии по 3-6 процедур с интервалами 2-3 дня, синхронно назначаются инфузии метипреда по 250 мг и метотрексата по 40 мг (суммарно не более 240 мг, под контролем печеночных ферментов и общего анализа крови).
Более перспективным направлением в экстрас-

корпоральной терапии РА можно считать методики, направленные на селективное удаление из циркуляции патологических соединений: протеин А – сорбент (удаление IgG антител, ревматоидного фактора, ЦИК), гранулоцитоферез (удаление «провоспалительных» пулов клеток – гранулоцитов и моноцитов), противовоспалительный эффект которых у больных с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) включая биологические агенты, подтверждается в ряде исследований [56]. В 1999г. D.T. Felson и соавт. опубликовали результаты контролируемого двойного слепого исследования, посвященного изучению эффективности протеин А-сорбента у больных РА [57]. В исследование было включено 99 больных РА, с длительностью болезни 15,5 лет и неэффективностью более 4-х БПВП. 52 пациентам основной группы течение 12 недель проводились процедуры афереза с использованием протеин А-сорбента, 47 пациентам контрольной группы проводились имитирующие процедуры (sham pheresis). Через 7-8 недель после окончания лечения положительный эффект по критериям ACR отмечен у 41,7% больных основной и у 15,6% больных контрольной группы (p < 0,02). Достигнутый положительный эффект сохранялся довольно длительное время (в среднем в течение 37 недель – около 9 месяцев). Было отмечено, что в случаях неэффективности терапии протеин А-сорбентом резистентность не преодолевалась назначением повторного 12-и недельного курса. В нескольких других открытых пилотных исследованиях подтверждается эффективность иммуносорбции с использованием протеин-А сорбента у больных РА с высокой степенью активности, прогрессирующим течением и неэффективностью БПВП [58].

Воспалительные миопатии. В литературе имеются сообщения о нескольких открытых и рандомизированных исследованиях эффективности ПФ

у 192 больных с дермато/полимиозитом. В ран-

доминированном исследовании [59], включавшем

36 больных с хроническим дерматомиозитом или

полимиозитом, установлено, что проведение ПФ

не улучшает эффективность терапии. В открытых

исследованиях достаточно высокая эффективность

3-4 процедур ПФ отмечена при длительности забо-

левания не более 6 месяцев [30].

Болезнь Кавасаки. Контролируемых исследова-

ний по оценке эффективности ПФ при болезни

Кавасаки не проводилось. Описания отдельных

случаев указывают на целесообразность проведения

ПФ (ежедневно в течение 3 дней) при угрозе разви-

тия аневризмы и неэффективности внутривенного

иммуноглобулина у больных с коронариитом [60].

Побочные эффекты и осложнения.

Процедуры ПФ широко используются в медици-

не не только в лечебных целях, но и для заготовки

плазмы, тромбоцитов и других компонентов крови,

в связи с чем побочные эффекты этой процеду-

ры достаточно хорошо изучены. Частота развития

побочных эффектов при проведении ПФ невелика и

составляет по различным данным от 10 до 20% [61].

Большинство побочных эффектов так или иначе

связано с технологией проведения ПФ, исполь-

зуемыми материалами, замещающими раствора-

ми и подготовкой персонала. Непосредственно во

время проведения ПФ и в первые часы после его

окончания могут наблюдаться гипотония, озноб,

аллергические реакции. «Процедурные» побочные

эффекты можно объяснить частичным гемолизом,

активацией комплемента (при контакте клеток

крови с пластиковыми магистралями), цитратной

гипокальциемией, гиповолемией. Нередко наблю-

дается образование подкожных гематом в месте

пункции периферических вен, описаны единичные

случаи кровотечений и тромбозов, связанных с

коагулологическими реологическими нарушения-

ми. Появление «процедурных» побочных эффектов

носит временный характер, они легко купируются

и практически не влияют на частоту и длительность

проведения ПФ. Наиболее важным и существен-

ным представляется вопрос о возможном риску

развития серьезных инфекций после проведения

серийного ПФ. По некоторым данным частота бак-

териальных и вирусных инфекций (герпес, цитоме-

галавирус) увеличивается после проведения ком-

бинированной терапии (ПФ+ пульс-терапия ГК и

ЦФ) по сравнению с монотерапией ГК и ЦФ [62].

Однако, по данным других исследований, частоты

развития тяжелых инфекций после проведения ПФ

не увеличивается [63]. Профилактикой побочных

эффектов и осложнений ПФ является, в первую

очередь, хорошая профессиональная подготовка

медицинского персонала, наличие современного

оборудования, использование фильтров для сепа-

рации крови или непрерывного режима центрифуги-

рования. При подготовке больного к ПФ необхо-

димо исследование коагулограммы, гематокрита,

изучение аллергического анамнеза. ПФ противопо-

казан при наличии вирусных или бактериальных

инфекций, аллергии на замещающие жидкости, у

больных с выраженными нарушениями гемодина-

мики (аритмия, гипотония), значительной гипоп-

ропротеинемии (менее 50 г/л). Режимы проведения

ПФ у больных с ревматическими заболеваниями

индивидуальны и выбираются в зависимости от

ситуации, наиболее часто используется проведение

2-3 процедур еженедельно в течение 1-3 недель.

При критическом течении болезни ПФ может про-

водиться ежедневно или даже два раза в день вплоть

до купирования угрожающего жизни состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Champion E. Desperate diseases and plasmapheresis. N.Engl.J.Med.,1992, 326,1425-1427

2. Von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. Ther. Apher. Dial., 2003, 7(1),127-40

3. Lewis EJ. Plasmapheresis in collagen vascular diseases. Ther. Apher., 1999 3(2), 172-177

4. Pagnoux C., Korach J.-M. , Guillevin. L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. Lupus, 2005, 14, 871-877.

5. Jones J.V., Robinson M.F., Parcianny R.K. et al. Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus. Effect on immune complexes and antibodies to DNA. Arthr. Rheum., 1981, 24, 1113-1120

6. Rifle G., Mousson C., Tanter Y. Hemapheresis in systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol., 1990, 8(suppl. 5), 51-55

7. Soltesz P., Aleksza M., Antal-Szalmas P. et al. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. Autoimmun., 2002, 35(1),51-56

8. Jones J.V.,Cumming R.H.,Bacon P.A. et al. Evidence for a therapeutic effect of plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus.QJ Med., 1979, 48,555-576.

9. Bonomini V., Vangelista A., Frasca G.M. et al. Effect ofplasmapheresison cellular immunity abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Nephrol., 1984, 22,121-126

10. Lewis E.J.. Plasmapheresis for the treatment of severe lupus nephritis:uncontrolled observations. Am. J. Kidney Dis., 1982, 2,182-187

11. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus. Lupus; 1999;8(3),174-80

12. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al. A

controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326,1373–1379

13. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001, 5(3),161-170.

14. Nakamura T., Ushiyama C., Hara M. et al. Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative Lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 2002, 57(2),108-113

15. Schroeder J.O., Euler H.H., Loffler H. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 344–346.

16. Euler H.H., Schroeder J.O. Antibody depletion and cytotoxic drug therapy in severe systemic lupus erythematosus. *Transfus. Sci.*, 1992, 13, 167–184

17. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 2002,17(2),72-77.

18. Euler H.H., Schroeder J.O., Harten P. et al. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37(12),1784-1794.

19. Dau P.C., Callahan J., Parker R., Golbus J. Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1991,18(2),270-276

20. Hanly J.G., Hong C., Zayed E. et al. Immunomodulating effects of synchronized plasmapheresis and intravenous bolus cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995,4(6),457-463

21. Wallace D.J., Goldfinger D., Pepkowitz S.H. et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 1998, 13,163–166

22. Danieli M.G., Palmieri C., Salvi A. et al. Synchronised therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apher.*, 2002, 17,72–77

23. Saracyn M., Korsak J., Wankowicz Z. Plasmapheresis in a case of necessary discontinuation of cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2004,17(98),162-164.

24. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001 Jun,5(3),161-170

25. Hristea D., Hadaya K., Marangon N. et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl. Int.*, 2007, 20(1),102-105

26. Stegmayr B., Korach J.M., Norda R. et al. Is there a need for a national or a global apheresis registry? *Trans. Apher. Sci.*, 2003, 29, 179–185.

27. Norda R., Stegmayr B.G. Apheresis registry in Sweden, scope, techniques and indications for treatment. A report from the Swedish Apheresis Study Group. *Trans. Apher. Sci.*, 2001, 24, 49–55

28. Raj R., Murin S., Matthay R.A., Wiedemann H.P. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.*, 2002, 18, 781–803.

29. Wallace D.J. Apheresis for lupus erythematosus: state of the art. *Lupus*, 2001, 10, 193–196

30. Braun-Moscovici Y., Furst D.E. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2003, 15,197–204

31. Hoshi K., Matsuda M., Ishikawa M. et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 2004,23(3),252-255.

32. Badsha H., Teh C.L., Kong K.O. et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2004, 33(6),414-421

33. Jennekens F.G.I., Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation *Rheumatol.*, 2002, 41,605-618

34. Vadacca M., Buzzulini F., Rigon A. et al., Neuropsychiatric lupus erythematosus. *Reumatismo*, 2006,58(3),177-186)

35. Neuwelt C.M. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther. Apher. Dial.*, 2003, 7(2),173-182.

36. Hanly J.G., Harrison M.J. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005,19(5),799-821

37. Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R. et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 730–736.

38. Bray V.J., West S.G., Kristo D.A. Simultaneous presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med. J.*, 1994, 87, 827–830.

39. Levine S., Shearn M.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.*, 1964, 113,826–836.

40. Brunner H.I., Freedman M., Silverman E.D. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthr. Rheum* 1999, 42, 2346–2355.

41. Guvenç B., Unsal C., Gurkan E. et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfus. Apher. Sci.*, 2004,31(1),17-20.

42. Aleem A., Al-Sugair S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol.*, 2006,115 (1-2), 68-73.
43. Maseau A., Guitton C., Bretonniere C. et al. Plasma exchanges as treatment of severe acute immune thrombocytopenic purpura. *Rev. Med. Interne*, 2005,26(10),824-826.
44. Song H.J., Suh Y.J., Suh C.H. Synchronization of plasma-pheresis and pulse cyclophosphamide in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and SLE associated with pregnancy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003,21(4),523.
45. Stricker R.B., Davis J.A., Gershow J. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. *J. Rheumatol.*, 1992, 19,1469-1473
46. Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al., Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Proposed Guidelines for Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Rheumatol.*, 2002, 8(3),157-165
47. Castro P., Venegas R., Fardella P. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of a case. *Rev. Med. Chil.*, 2003,131(9),1037-1041.
48. Cervera R., Asherson R.A., Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2006,32(3),575-590
49. Ahn E.R., Lander G., Bidot C.J. et al., Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant (LA) following rituximab therapy. *Am. J. Hematol.*, 2005,78(2),127-129
50. Van Eer M.Y., Netten P.M., Schrijver G. et al. Sjogren's syndrome complicated by cryoglobulinemia and acute renal failure. *Neth. J. Med.*, 1991, 39,23-27.
51. Васильев В.И., Соловьев С.К., Чикликчи А.С. и соавт. Положительный эффект комбинированной терапии (плазмаферез в комбинации с пульс-терапией) на течение криоглобулинемического нефрита и язвенно-некротического васкулита при болезни Шегрена. *Тер. архив.*, 1987,59,54-59
52. Guillevin L., Fain O., Lhote F. et al. Lack of superiority of steroids plus plasma Exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective randomized trial in 78 patients. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35,208-215.
53. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Lack of superiority of corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges to corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with poor prognostic factors. A prospective randomized trial in sixty-two patients. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38,1638-1645.
54. Stegmayr B.G., Almroth G., Berlin G. et al. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int. J. Artif. Organs*, 1999, 22,81-87
55. Gaskin G., Pusey C.D. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated systemic vasculitis. *Ther. Apher.* 2001, 5,176-181
56. Caldwell J., Gendreau R.M., Furst D. A pilot study using a staph protein A column (Prosorba) to treat refractory rheumatoid Arthr. *J. Rheumatol.*, 1999, 26(8),1657-1662
57. Felson D.T., LaValley M.P., Baldassare A.R. et al.. The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid Arthritis: a randomized, double-blind, shamcontrolled trial. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42(10),2153-2159
58. Gendreau R.M. A randomized double-blind sham-controlled trial of the Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis.. *Ther. Apher.*, 2001, 5(2),80-83
59. Miller F.W., Leitman S.F., Cronin M.E. et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326,1380-1386
60. Mori M., Tomono N., Yokota S. Coronary arteritis of Kawasaki Disease unresponsive to high dose intravenous gammaglobulin successfully treated with plasmapheresis. *Nikon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 1995, 18,282-288
61. Mistry-Burchardi N., Schonermarck U., Samtleben W. Apheresis in lupus nephritis. *Ther. Apher.*, 2001, 5,161-170
62. Aringer M., Smolen J.S., Graninger W.B. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 414-420
63. Pohl M.A., Lan S.P., Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 114, 924-929
64. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. *Тер. архив*, 2002. 5, 112-118.

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРИМЕНЕНИЕ СИОФОРА (МЕТФОРМИНА) В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ В СТАЦИОНАРЕ

В.Б. Максименко, Г.Н. Провоторова, Д.И. Лахин, И.А. Волкорезов, В.П. Ли, В.И. Сухинин, С.М. Рябова

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко
МУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Липецка»*

Резюме

Цель. Оценить эффективность лечения сиофором гиперурикемии и других проявлений метаболического синдрома (МС) у больных подагрой в стационарных условиях.

Материал и методы. Обследовано 50 больных подагрой муж. ; средний возраст 54,5 ± 2,0 года. Диагноз подагры был установлен согласно рекомендациям S. Wallace с соавт.. МС диагностировали по общепризнанным критериям. Всем больным при поступлении и по завершении курса стационарного лечения проводили соматометрическое обследование: рост, вес; окружности: талии, бедер; измеряли толщину кожно-жировой складки над трицепсом. Подсчитывали индекс массы тела (ИМТ) и индекс окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Измеряли артериальное давление (АД). В крови определяли концентрацию мочевой кислоты, триглицеридов, холестерина, глюкозы, креатинина и мочевины. В группу больных, пролеченных сиофором (13 чел.), включались пациенты, не получавшие противоподагрической терапии и не имевшие противопоказаний. Доза сиоформа 500-1500 мл/сут, длительность лечения — 10-12 дней.

Результаты. В группе больных подагрой с МС частота гиперурикемии составила 72,9%. Установлена корреляционная связь концентрации МК, с одной стороны, соматических и лабораторных проявлений МС, — с другой. Стационарное лечение подагры сиофором сопровождалось достоверным уменьшением концентрации мочевой кислоты, а также тенденцией к снижению уровней триглицеридов и холестерина. Соматометрические признаки МС практически не изменились.

Заключение. Применение сиофора в стационаре — необходимый начальный этап длительной терапии подагры средствами, уменьшающими инсулинорезистентность. Задачи этого этапа — подбор эффективной дозы препарата, определение его переносимости, выяснение возможности коррекции других признаков МС.

Ключевые слова: подагра, метформин, сиофор, мочевая кислота, метаболический синдром

Распространенность метаболического синдрома (МС) в популяции, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 20% [11]. Частота сочетания трех признаков МС у городского населения — 8,9%; у муж. 8,4% и у жен. 9,4% [8]. У больных подагрой частота МС достигает 67,8% [2, 4]. Степень гиперурикемии нарастает в связи с увеличением выраженности отдельных признаков МС, напри-

мер, избытка веса, а также с возрастанием числа этих признаков. У больных подагрой без МС уровень гиперурикемии достоверно ниже, чем при его наличии [4]. В литературе имеются доказательства эффективности лечения подагры путем воздействия на инсулинорезистентность тканей с помощью сиофора (метформина). В результате шестимесячного применения сиофора у больных подагрой достоверно снижалась концентрация мочевой кислоты в крови и уменьшалась выраженность суставного синдрома [2].

Метформин, относящийся к бигуанидам, тради-

ционно применяется для лечения сахарного диабета. Наряду с этим известны положительные эффекты сиофора в лечении ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, т.е. основных проявлений МС. К началу настоящего исследования сведения об эффективности препарата в лечении гиперурикемии и подагры отсутствовали.

Цель настоящего исследования: изучить частоту МС у больных подагрой и оценить эффективность лечения сиофором гиперурикемии и других проявлений МС в стационарных условиях.

Материал и методы

Обследованы 50 муж. с подагрой. Средний возраст больных — $54,5 \pm 2,0$ года (от 25 до 73 лет). Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении ревматологии МУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Липецка» в 2004 — 2006 гг. Пациенты были подразделены на две группы: контрольную, состоявшую из 37 больных подагрой с МС, не получавших лечения сиофором, и основную группу из 13 больных подагрой с МС, получавших сиофор. Диагноз подагры верифицировали на основании критериев S. Wallace с соавт. [14], рекомендованных ВОЗ.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС, критериями которого является наличие по крайней мере 3^х из следующих признаков: абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у муж. и > 89 см у жен.); нарушение толерантности к глюкозе (сахар крови $\geq 6,1$ ммоль/л); уровень АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.; дислипидемия: уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или уровень холестерина — ЛПВП $< 1,04$ ммоль/л для муж. и $< 1,3$ ммоль/л для жен.; уровень гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л [9].

Возможны следующие варианты сочетания признаков МС, в том числе латентных форм:

- 1) избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м² при окружности талии > 94 см у муж. и > 80 см у жен.), АД $> 140/90$ мм рт.ст. и хотя бы одно из проявлений изолированной умеренной гиперлипидемии (общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л, триглицериды $> 2,0$ ммоль/л);
- 2) избыточная масса тела, артериальная гипертензия (АГ) и комбинированная дислипидемия (общий холестерин $> 5,0$ ммоль/л, триглицериды $> 2,0$ ммоль/л, холестерин-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л);
- 3) сахарный диабет (СД) 2 типа или нарушенная толерантность к глюкозе, абдоминальное ожирение и АГ.

В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к назначению сиофора: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; повышенная чувствительность к метформину или другим компонентам препарата,

а также пациенты, получавшие лечение по поводу СД. Во время стационарного лечения больные основной группы не получали противоподагрические лекарственные средства. По мере необходимости им назначались нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные и другие средства симптоматического лечения.

Соматометрические методы исследования включали измерение: роста (см); веса (кг); окружностей талии (ОТ) (см) и бедер (ОБ) (см). На основании произведенных измерений подсчитывали индексы: индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²), индекс окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Полученные результаты использовались для оценки физического развития пациентов. Так, по величине ИМТ (норма 19 — 25 кг/м²) диагностировали избыточную массу тела (ИМТ 25,1 — 29,9 кг/м²) и ожирение. 1^{ая} степень ожирения — ИМТ 30–35 кг/м², 2^{ая} степень — ИМТ 35,1 — 40 кг/м², 3^{ая} степень — ИМТ 40,1 кг/м² и выше. По величине ОТ и индексу ОТ/ОБ определяли абдоминальную форму ожирения (ОТ свыше 102 см, а индекс ОТ/ОБ свыше 1,0).

Биохимическими методами определяли концентрацию в крови мочевой кислоты; показатели липидного спектра: холестерин суммарный, триглицериды; глюкозу; креатинин, мочевины; активность печеночных ферментов: АлаТ, АсаТ, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы.

К началу данного исследования в литературе отсутствовали данные, указывающие на гипоурикемическое действие сиофора, сведения о котором появились позже [2]. В связи с чем эмпирический выбор дозы сиофора основывался на диагностике степени абдоминального ожирения. Сиофор назначали при избыточной массе тела — 500 мг/сут, при ожирении 1^{ой} и 2^{ой} степеней — 1000 мг/сут, при ожирении 3^{ей} степени — 1500 мг/сут. Средний курс стационарного лечения составил 10 — 12 дней. Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с помощью программы Microsoft Excell. Подсчитывали величину средней, ошибки средней, коэффициент парной линейной корреляции. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и опытной группах определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Динамика гиперурикемии при лечении подагры и МС сиофором. Гиперурикемия была обнаружена у 27 (72,9%) больных подагрой и МС при поступлении в стационар. У пациентов контрольной группы концентрация мочевой кислоты колебалась от 335 до 846,6 мкмоль/л. Уровень мочевой кислоты достоверно коррелировал с концентрацией в крови триглицеридов, холестерина, глюкозы, креатинина и мочевины, причем с холестерином установлена отрицательная зависимость (табл.1).

Таблица 1
КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗ КООНЦЕНТРАЦИИ
МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С НЕКОТОРЫМИ
БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ
БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ ДО ЛЕЧЕНИЯ СИОФОРОМ

	Триглицериды	Холестерин	Глюкоза	Креатинин	Мочевина
Мочевая кислота	0,352**	-0,361**	0,423**	0,654**	0,402**

xx – $\rho \leq 0,05$

Таблица 2
ВЛИЯНИЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИОФОРОМ
НА КОНЦЕНТРАЦИЮ В КРОВИ НЕКОТОРЫХ
БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Показатель	До лечения, n=13	После лечения, n=13	% по отношению к исходному
Мочевая кислота (мкмоль/л)	481,2 ± 2,4	356,6 ± 28,9***	74,1
Триглицериды (ммоль/л)	2,46 ± 0,25	1,98 ± 0,2	80,5
Холестерин (ммоль/л)	5,4 ± 0,2	4,9 ± 0,2	90,7
Креатинин (мкмоль/л)	96 ± 5,7	96 ± 4,2	100
Мочевина (ммоль/л)	6,4 ± 0,5	6,9 ± 0,9	107,8

xxx – $\rho \leq 0,001$

В результате проведенного лечения 13 больных сиофором концентрация мочевой кислоты снизилась у них на 25,9% (табл.2), у 81,8 % пациентов она достигла уровня в 416,5 – 202,3 мкмоль/л. В основной группе урикемия после лечения сиофором колебалась от 212,2 до 582,9 мкмоль/л. Достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь сохранилась только между концентрациями мочевой кислоты и холестерина ($r = -0,466^*$), тогда как с другими биохимическими показателями достоверной корреляции не было обнаружено.

Динамика показателей дислипидемии при лечении подагры и МС сиофором. Наличие дислипидемии констатировали при обнаружении гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Повышение концентрации триглицеридов в начале исследования было установлено в целом 78,4% обследованных пациентов основной группы, их содержание колебалось от 0,77 до 6,85 ммоль/л. Гиперхолестеринемия была обнаружена у 62,2% обследованных, с колебанием концентрации от 4,1 до 7,1 ммоль/л. Уровень триглицеридов был достоверно связан с особенностями физического развития пациентов с подагрой и МС: установлена достоверная положительная корреляция концентрации триглицеридов в крови с весом ($r = 0,429^*$), ИМТ ($r = 0,352^*$), ОТ ($r = 0,265^*$), ОБ ($r = 0,265^*$), ОТ/ОБ ($r = 0,250^*$).

Можно предположить, что определяющим фактором является степень развития жировой ткани,

на что указывает положительная корреляция с ОТ, ОБ, индексом ОТ/ОБ, а также с толщиной кожно-жировой складки над трицепсом ($r = 0,336^*$).

В результате стационарного лечения метформином концентрация триглицеридов в сыворотке крови снизилась на 19,5%, (табл. 2), однако это снижение было статистически недостоверным. Нормальные значения триглицеридемии были получены у 78,9% пациентов основной группы, с колебаниями их концентрации в крови от 0,88 до 3,61 ммоль/л. После лечения сиофором концентрация триглицеридов достоверно коррелировала только с ОТ больных ($r = 0,494^*$).

Лечение сиофором также сопровождалось снижением уровня холестеринемии на 9,3% (статистически недостоверно). При этом нормохолестеринемия определялась только у 72,7% пациентов с колебаниями его концентрации в группе от 4,4 до 6,4 ммоль/л.

Динамика избыточной массы тела и ожирения у больных подагрой и МС. У всех больных при поступлении в стационар выявлялась избыточная масса тела или ожирение. Данный критерий был одним из основных при диагностике МС (табл.3). Избыточная масса тела обнаружена у 35,1%, а ожирение у 64,9% пациентов. Величина ОТ была достоверно связана с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови ($r = -0,436^*$) и триглицеридов ($r = 0,494^*$). Стационарное лечение сиофором не оказало достоверного влияния на уровень физического развития больных подагрой и МС.

Динамика артериальной гипертензии у больных подагрой и МС. При поступлении в стационар АГ была обнаружена у 75,7% больных подагрой и МС (табл. 3). При этом имелась достоверная корреляция между систолическим АД и диастолическим АД ($r = 0,693$), и между диастолическим АД и концентрацией триглицеридов ($r = 0,661^{**}$). Наряду с терапией сиофором, все больные подагрой и МС получали антигипертензивные лекарственные средства.

Таблица 3
СОМАТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЕ
ДАВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
СИОФОРОМ

Показатели	До лечения, n=13	После лечения, n=13	%
Вес (кг)	97,1 ± 2,9	97,1 ± 3,9	100
ИМТ (кг/м2)	32,5 ± 0,76	31,6 ± 0,9	97,2
ОТ (см)	110,0 ± 2,0	110,8 ± 2,2	100,7
ОБ (см)	114,0 ± 2,0	115,4 ± 2,7	101,2
ОТ/ОБ	0,98 ± 0,03	0,95 ± 0,01	96,9
Систолическое АД (мм рт.ст.)	154,4 ± 4,4	123,0 ± 1,0	79,7
Диастолическое АД(мм рт. ст.)	89,3 ± 1,5***	80 ± 0,***	89,6

*** – $\rho \leq 0,001$

В связи с чем отмеченное достоверное снижение АД в основной группе не может быть связано только с действием метформина. После стационарного лечения были обнаружены достоверные корреляции систолического АД с концентрацией мочевой кислоты ($r = -0,595^{**}$) и холестерина ($r = 0,743^{**}$), а также толщиной кожно-жировой складки над трицепсом ($r = 0,421^{*}$).

Диастолическое АД достоверно коррелировало с концентрацией креатинина ($r = 0,536^{*}$) и с индексом ОТ/ОБ ($r = -0,435^{*}$).

Обсуждение

У больных подагрой и МС при поступлении на стационарное лечение частота гиперурикемии составила 72,9%. По данным литературы, уровень гиперурикемии, так же как и выраженность инсулинорезистентности, дислипидемии и АГ, нарастают в связи с увеличением ИМТ [3, 4]. В нашем исследовании установлено, что концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови до лечения достоверно коррелировала с биохимическими показателями МС: концентрацией триглицеридов, холестерина, глюкозы, креатинина и мочевины. После лечения сиюфором обнаружена достоверная отрицательная корреляция уровня мочевой кислоты с ОТ, систолическим и диастолическим АД, что указывает на взаимную зависимость различных проявлений МС. Поэтому при отсутствии данных о наличии и выраженности инсулинорезистентности у больных подагрой и МС выбор дозы сиюфора может базироваться на оценке степени избытка веса, а также на выраженности биохимических проявлений МС, прежде всего — гиперурикемии. Несмотря на то, что инсулинорезистентность выявлялась только у 75% больных подагрой и МС, а у 30% больных подагрой при наличии инсулинорезистентности отсутствовали все признаки МС [4], клинико-биохимическая диагностика МС существенно повышает вероятность правильного назначения терапии сиюфором при подагре и МС. В настоящем исследовании доза сиюфора определялась массой тела пациентов. При наличии избыточной массы тела назначали сиюфор в течение 10-12 дней по 500 мг/сут; ожирении 1 степени — по 1000 мг/сут, при ожирении 2 и 3 степеней по 1500 мг/сут. Результаты исследования показали, что такая доза метформина на стационарном этапе лечения снижала концентрацию мочевой кислоты, но для воздействия на дислипидемию и для уменьшения массы тела ее было недостаточно.

Вероятно, в случае появления данных о дозозависимом лечебном эффекте сиюфора на все проявления МС у больных подагрой подходы к выбору суточной дозы препарата будут уточнены. На сегодняшний день достоверное снижение концентрации мочевой кислоты при уменьшении инсулинорезистентности указывает на то, что гиперурикемия является следствием нарушенного проникновения инсулина в ткани и повышения его концентрации в сыворотке крови.

Наиболее вероятным механизмом повышения концентрации мочевой кислоты в крови больных подагрой и МС является нарушение почечной экскреции [5, 10], что объясняет наличие положительной достоверной корреляции концентраций в крови мочевой кислоты с креатинином и мочевиной. Гиперинсулинемия приводит к возрастанию канальцевой реабсорбции натрия, что сопровождается снижением выделения почками мочевой кислоты. Повышение уровня мочевой кислоты в крови при инсулинорезистентности и гиперинсулинемии может быть также связано с почечной сосудистой резистентностью и имеет обратную зависимость от почечного кровотока [13].

У больных подагрой и МС концентрации мочевой кислоты, триглицеридов, холестерина и глюкозы в крови достоверно положительно коррелировали между собой. На популяционном уровне при МС достоверные коэффициенты ассоциации были обнаружены между содержанием в крови мочевой кислоты и триглицеридов, инсулина и глюкозы [6]. Сходная тенденция установлена и у больных ишемической болезнью сердца [7]. Наряду с этим в литературе имеются сведения об отсутствии достоверных данных о том, что воздействие на резистентность к инсулину при отсутствии СД снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Поскольку в настоящем исследовании лечение инсулинорезистентности сиюфором проводилось для снижения уровня гиперурикемии и учитывая имеющийся в литературе положительный опыт полугодового лечения подагры метформином [2], можно полагать, что данный подход эффективен для терапии большей части больных подагрой и требует дальнейшей разработки. Стационарный этап лечения необходим для определения клинико-биохимических показаний к терапии сиюфором, выбора оптимальной дозы препарата, оценки ее эффективности, переносимости и возможного проведения коррекции лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. Тер. архив, 2004, 5, 51-56
2. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Применение метформина (сиюфора) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения). Тер. архив, 2005, 12, 44-48

3. Донсков А.С., Балкаров И.М., Голубь Г.В. и др. Клиническое значение индекса массы тела и индекса талия/бедро у пациентов с артериальной гипертензией: связь с уровнем мочевой кислоты. Клин. медиц., 2002, 80, 1, 31-34
4. Елисеев М.С. Синдром инсулинорезистентности при подагре. Автореф. дисс. кмн, М., 2006, 24 с.
5. Кудаева Ф.М. Функциональное состояние почек при подагре. Автореф. дисс. кмн, М., 2006, 14 с.
6. Мадянов И.В., Балаболкина М.И., Григорьев А.А. и др. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома Х. Проблемы эндокринологии, 1997, 43, 6, 30-32
7. Никитин Ю.П., Ванач И.Г., Шамовский Г.Г. и др. Уровень мочевой кислоты в крови у здоровых и больных ишемической болезнью сердца. Тер. архив, 1987, 59, 5, 115-118
8. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И.. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование). Кардиология, 2001, 41, 9, 37-40.
9. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Шельцына Н.В. и др. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска. Кардиология, 2005, 45, 7, 27-33.
10. Титов В.Н., Творогова М.Г. Мочевая кислота: диагностическое значение и методы исследования. Клин. лаб. диагностика, 1993, 5, 67-72
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Артер. гипертенз., 2002, 7, 1, 7-10
12. Grundy S., Hansen B., Smith S. et al. For Conference participants. Report at the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation, 2004, 109, 551-556
13. Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. Long – term association of cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension, 1999, 39, 144-150.
14. Wallace S., Robinson H., Masi A. et al. Uk T.-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthr. Rheum., 1977, 20, 895 – 900.

Поступила 10.06.07

Abstract

V.B. Maximenko, G.N. Provotorova, D.I. Lahin, I.A. Volkoresov, V.P. Li, V.I. Suhinin, S.M. Ryabova

Siofor (metformin) administration in the treatment of metabolic syndrome in patients with gout in hospital

Objective. To assess efficacy of hyperuricemia and other metabolic syndrome (MS) features treatment with siofor in patients with gout in hospital.

Material and methods. 50 male pts with gout (mean age $54,5 \pm 2,0$ years) were included. Diagnosis of gout fulfilled recommendations of S. Wallace et al [14]. MS was diagnosed according to common criteria. All pts were examined at admission and after completion of hospital treatment. Height, weight, waist and thighs circumference, skin fold thickness above triceps muscle and blood pressure were measured. Body mass index, waist circumference/thighs circumference (WC/TC) index were counted. Uric acid (UA), triglycerides, cholesterol, glucose, creatinine and urea blood concentration was evaluated. 13 pts without contraindications and anti-gout therapy were treated with siofor.

Results. Hyperuricemia was present in 72,9% of gout pts with MS. UA concentration correlated with somatic and laboratory features of MS. Hospital treatment with siofor provided significant decrease of UA concentration and tendency to decrease triglycerides and cholesterol. Somatometric features of MS did not change.

Conclusion. Administration of siofor in hospital is a necessary initial stage of long term gout therapy with medications decreasing insulin resistance. This stage should include choice of effective dose of the drug, assessment of its tolerability, evaluation of possibility of other MS features correction.

Key words: *gout, metformin, siofor, uric acid, metabolic syndrome*

ИНФЛИКСИМАБ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин, Е.С.Позднякова, Е.Л.Лучихина, Д.Е.Каратеев, Е.Л.Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность и переносимость инфликсимаба у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В открытое клиническое испытание были включены 75 больных РА с высокой активностью болезни по DAS28 у 80% и неэффективностью предшествующей терапии. В качестве критериев оценки терапевтического эффекта инфликсимаба использовались критерии АКР и динамика показателя активности болезни DAS28.

Результаты. У большинства пациентов назначение инфликсимаба привело к заметному клиническому улучшению. Уже через неделю после первой инфузии 20%-ное улучшение по критериям АКР было достигнуто у 74% больных. После 2-й инфузии наблюдалось достоверное улучшение всех основных критериев лечебного эффекта, а после 3-й инфузии средние величины СОЭ и СРБ нормализовались. Снижение уровня РФ произошло через 6 недель. Среднее количество болезненных и воспаленных суставов заметно снизилось, но признаки артритов у части больных сохранялись. Среди 21 пациента, закончившего годичный курс лечения, клиническая ремиссия развилась у 4 (19%), и у 4 пациентов лечебный эффект не был достигнут. У 7 больных зарегистрированы серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, в том числе гнойный артрит, флегмона кисти и бронхит.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высоком лечебном потенциале инфликсимаба и перспективности его применения при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антицитокиновая терапия, инфликсимаб

Нейтрализация основных провоспалительных цитокинов в терапевтических целях является крупнейшим достижением в лечении ревматоидного артрита (РА) за последнее десятилетие. Среди соответствующих современных методов широко используется блокирование фактора некроза опухоли α (ФНО- α) с помощью препарата Инфликсимаб (Ремикейд), который представляет собой химерные моноклональные антитела к этому цитокину.

Высокая эффективность инфликсимаба была подтверждена многочисленными исследованиями [1-4], и в настоящее время он широко вошел в практику лечения РА. Этот препарат обладает несомненными базисными свойствами, поскольку не только вызывает существенное клиническое улучшение, но и достоверно тормозит ревматоидную суставную деструкцию. К 2007 г. инфликсимаб получили более 1 млн больных из разных стран.

В результате назначения инфликсимаба достоверное улучшение достигается у 2/3 больных РА,

в том числе у резистентных к предшествующей активной терапии. В специальных заявлениях о консенсусе по средствам, нейтрализующим ФНО- α [3,4], указывается, что при адекватном режиме дозирования ФНО- α -блокирующие средства должны привести к значительному документированному улучшению в течение 8-12 недель (т.е. практически после первых 3 инфузий). Если такое улучшение достигнуто, то лечение продолжается; при отсутствии улучшения назначение данных средств прекращается. Если лечебный эффект отмечен, но оказывается недостаточным, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы либо об уменьшении интервалов между введениями препарата.

Частота ремиссий при использовании антагонистов ФНО- α составляет 15-20% [5], что существенно выше, чем до применения антицитокинов (около 5%).

Достоинством инфликсимаба может считаться длительное сохранение эффекта при продолжающемся лечении [5] и даже после отмены препарата [6].

Особое внимание привлекают возможности раннего назначения ремикейда с перспективой добить-

сы ремиссии РА до развития необратимых последствий заболевания.

В 2004 г. были проанализированы результаты двухлетнего назначения инфликсимаба и метотрексата (МТ) в сопоставлении с монотерапией МТ среди больных ранним РА (длительность заболевания не более 3 лет), включенных в двойное слепое исследование ATTRACT. Оказалось, что эрозирование эпифизов и сужение суставных щелей при сочетании инфликсимаба и МТ у этих больных по сравнению с пациентами, получавшими только МТ, существенно тормозилось. Эти данные обосновывают раннее назначение ФНО- α -блокирующих препаратов у больных РА, поскольку оно может предотвратить деструкцию суставов и тем самым надолго сохранить их функцию [7].

В плацебо-контролируемом исследовании M.Quinn и соавт. обнаружили, что у больных с ранним РА и наличием плохих прогностических признаков костные эрозии после 12 месяцев лечения обнаруживались реже при назначении инфликсимаба в сочетании с МТ по сравнению с монотерапией МТ. Затем инфликсимаб был отменен, и обе группы продолжали получать только МТ. Тем не менее к концу второго года наблюдения результаты также были лучше в группе, ранее получавшей инфликсимаб. Таким образом, в данном наблюдении положительное влияние инфликсимаба сохранялось в течение года после его отмены [6]. A.Van der Bijl и соавт. в процессе двухлетнего наблюдения нашли, что у 52% больных с ранним РА после достижения значительного клинического улучшения в результате назначения инфликсимаба и МТ удалось отменить инфликсимаб (в среднем через год после начала терапии) без последующего развития обострения [8].

Тщательная оценка различных подходов к терапии раннего (до 2 лет) РА была проведена J.De Vries-Bouwsta и соавт. [9]. Эти исследователи сравнили 4 схемы терапии пациентов, не получавших ранее активного базисного лечения:

- 1). последовательное назначение базисных средств, начиная с МТ, и замена их в случаях недостаточного эффекта или плохой переносимости;
- 2). последовательное добавление базисных препаратов к первично назначенному МТ;
- 3). одновременное назначение МТ, сульфасалазина и преднизолона;
- 4). комбинированное назначение МТ и инфликсимаба.

Последняя схема оказала наилучший клинический эффект и, кроме того, около половины пациентов этой группы смогли отменить инфликсимаб и сохранить низкий уровень активности болезни при продолжении лечения только МТ.

Целесообразность применения антагонистов ФНО- α при раннем РА, когда можно рассчитывать на наиболее благоприятный исход заболевания,

подтверждена также в ряде других работ [10-12].

Наибольшим материалом в этом отношении располагает крупное международное двойное слепое исследование ASPIRE, в которое включено 1004 больных с длительностью РА до 3 лет. Лечение продолжалось в течение года. Среди больных, получавших инфликсимаб и МТ, частота ремиссий была приблизительно в полтора раза выше, чем у лечившихся только МТ [13]. Очень существенно, что при включении в терапию инфликсимаба суставная деструкция по методу Ван дер Хейде-Шарпа регистрировалась лишь у 5,6% пациентов, а в контрольной группе (только МТ) — у 19% [14].

В связи с изложенным мы считали целесообразным провести собственный анализ терапевтического эффекта инфликсимаба у больных с РА в реальной клинической практике.

Материал и методы

В открытое клиническое испытание препарата инфликсимаб (ремикейд) были включены 75 пациентов (66 жен. и 9 муж.), имеющих, по мнению врача, активную форму болезни несмотря на сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в стандартных дозах и/или небольшими дозами глюкокортикоидов (ГК) — 5-10 мг/сут и/или МТ в дозе от 7,5 до 15 мг/нед. Неэффективность указанной терапии являлась, таким образом, решающим критерием для включения больных в исследование. При таком подходе исключалась определенная рафинированность отбора больных, свойственная большинству клинических испытаний, и оказывалось возможным оценить эффект инфликсимаба при лечении пациентов, составляющих основной контингент ревматологических стационаров. Все пациенты имели достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) 1987г. Возраст больных колебался от 22 до 73 лет (ср. возраст — $47,5 \pm 13,0$ г.), длительность болезни — от 3 мес до 20 лет (ср. длительность — $5,9 \pm 6,2$ г.). Серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) было 65 пациентов. Низкая степень активности болезни по DAS28 ($<3,2$) определена у двух больных, умеренная (3,2-5,1) — у 13, высокая ($>5,1$) — у 60. Первая рентгенологическая стадия установлена у 6 больных, II — у 31, III — у 26, IV — у 12. Все пациенты получали НПВП в стандартных дозах. 32 больных лечились также малыми дозами преднизолона (в среднем 8 мг в день). В соответствии с инструкцией по применению инфликсимаба этот препарат в терапии РА должен назначаться в сочетании с МТ. Имеются также указания на эффективность комбинирования инфликсимаба с лефлуномидом. Среди наших больных МТ в дозе от 7,5 до 15 мг/нед получали 73 чел., лефлуномид по 20 мг в день — 2 чел. Длительность предшествующего приема МТ и лефлуномида была не менее 6 мес, а у пациентов

с ранним РА МТ назначался за 2 недели до приема инфликсимаба.

Критериями исключения являлись беременность, кормление грудью, наличие злокачественных новообразований (в том числе в анамнезе в течение последних 5 лет), «предраковых» состояний и других тяжелых сопутствующих заболеваний, включая туберкулез, ВИЧ и гепатит С.

В качестве критериев оценки терапевтического эффекта инфликсимаба использовались выраженность боли в суставах и утомляемости по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), длительность утренней скованности, число воспаленных и болезненных суставов, тяжесть болезни – отдельно по мнению врача и пациента (по ВАШ), показатели СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), уровни РФ и интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови.

Индивидуальную эффективность терапии оценивали по критериям, предложенным АКР и Европейской антиревматической лигой (динамика показателя активности болезни DAS28).

Инфликсимаб вводился по 200 мг (т.е. около 3 мг/кг) в 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 2 часов, т.е. по 120–125 мл в час. Среди обследованных больных не было лиц, чей вес требовал бы иной разовой дозы, нежели 200 мг. Схема введения: первая инфузия, через 2 нед – вторая, еще через 4 нед – третья, далее – через каждые 8 нед. При таком режиме назначения препарата пациент получает в течение первого года лечения 8 или 9 инфузий. Международный опыт показывает, что для суждения о наличии или отсутствии терапевтического эффекта инфликсимаба у конкретного больного необходимо проведение не менее 3 инфузий.

Оценка клинических и лабораторных показателей лечебного эффекта проводилась до начала введения инфликсимаба и затем перед каждым последующим введением препарата (заканчивая 9-й инфузией).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft. Inc., USA) с определением среднего арифметического значения величин рассматриваемых показателей (М) и среднего квадратического (стандартного) отклонения (σ). Достоверность различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых величин.

Результаты и обсуждение

Из 75 пациентов, включенных в исследование, не менее 3 инфузий инфликсимаба получил 51 человек. Полный курс лечения (9 инфузий в течение года) получил 21 пациент. Прекращение лечения чаще всего определялось экономическими причинами. 12 пациентов выбыли из-за неэффективности инфликсимаба, 7 – вследствие побочных

эффектов.

У большинства пациентов назначение инфликсимаба привело к заметному клиническому улучшению, которое у части больных становилось очевидным уже через неделю после первой инфузии. Так, перед второй инфузией 20% улучшение по критериям АКР было достигнуто у 74% больных.

Как уже указывалось, анализ результатов первых 3 инфузий имеет особое значение для суждения об эффективности инфликсимаба в целом. Достоверное улучшение всех основных клинико-лабораторных показателей лечебного эффекта отмечено как через две, так и через 6 недель. Количество болезненных и воспаленных суставов в среднем заметно снизилось, но признаки артритов у части больных сохранялись. Уровни СОЭ и СРБ значительно снизились уже через 2 недели, а через 6 недель их средние величины нормализовались. Снижение уровня РФ произошло только через 6 недель. Влияние инфликсимаба на указанные показатели показано на рисунках 1-5.

Рисунок 1

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ВОСПАЛЕННЫХ И БОЛЕЗНЕННЫХ СУСТАВОВ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБА.

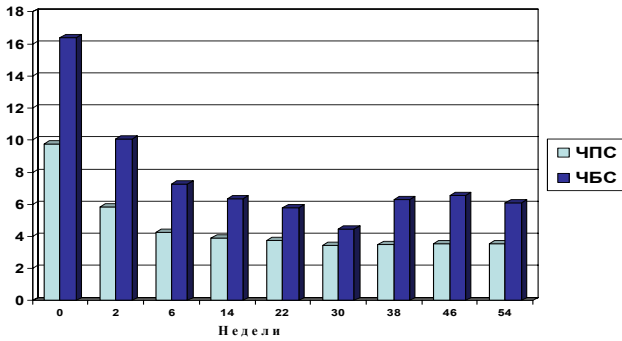
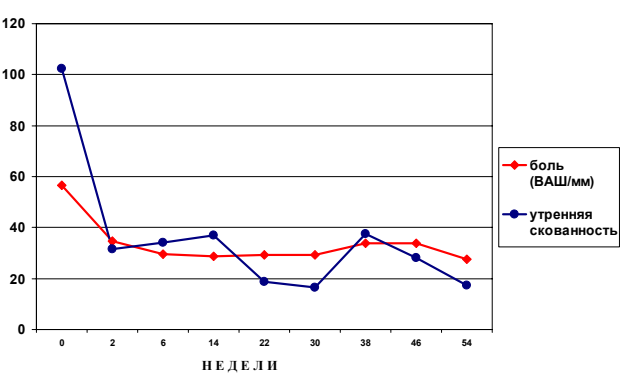


Рисунок 2

ДИНАМИКА БОЛИ, УТРЕННЕЙ СКОВАННОСТИ И УТОМЛЯЕМОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБОМ.



Интересно, что сывороточный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных РА при лечении инфликсимабом не обнаружил закономерной динамики и параллелизма с клиническим эффектом. После первой инфузии его уровень заметно снизился, а после второй, несмотря на сохраняющееся клиническое улучшение, резко повысился. Это наблюде-

Рисунок 3
ДИНАМИКА СОЭ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНФЛИКСИМАБА.

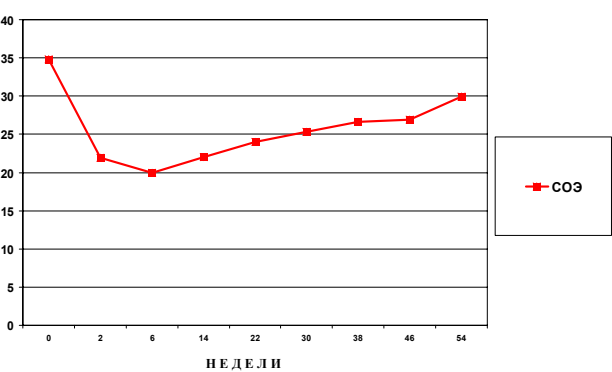


Рисунок 4
ДИНАМИКА СРБ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНФЛИКСИМАБА.

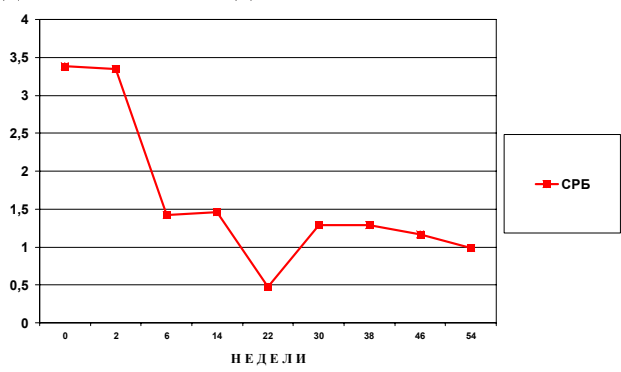


Рисунок 5
ДИНАМИКА РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБА

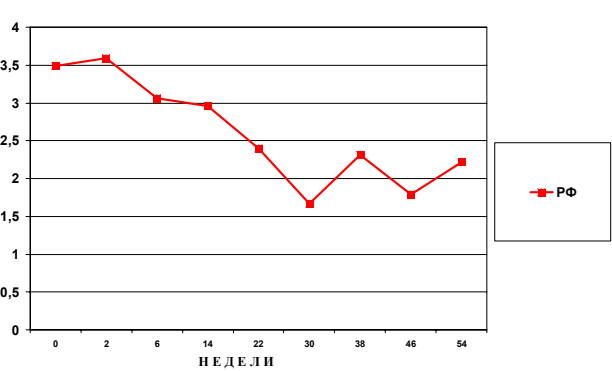
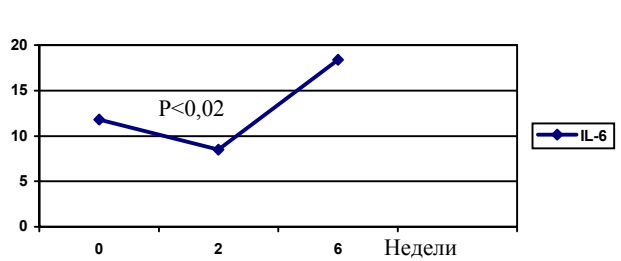


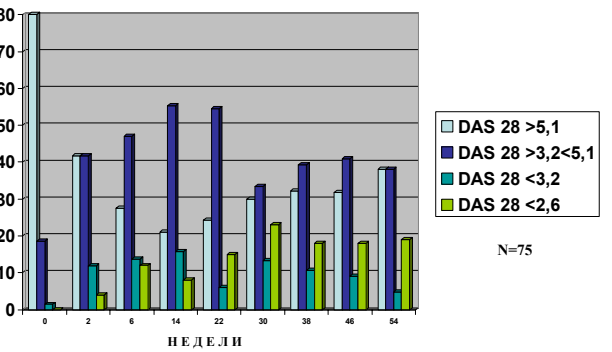
Рисунок 6
ДИНАМИКА IL-6 (ПГ/МЛ) ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБА



ние соответствует современным представлениям о почти исключительно аутокринном и паракринном эффектах большинства цитокинов, в связи с чем их уровень в крови не отражает реальных биологических эффектов (рис. 6).

Терапевтический эффект инфликсимаба в течение всего периода наблюдения (до года) наиболее отчетливо демонстрируется динамикой DAS28 (диаграмма 1) (результаты представлены в процентах).

Диаграмма 1



Данная диаграмма показывает, что достигнутый лечебный эффект инфликсимаба сохранялся в течение всего периода терапии. Перед 5-й инфузией состояние 12% пациентов оценивалось как клиническая ремиссия; в последующем их процент еще более повысился. Среди 21 пациента, закончившего

полный курс лечения, 70% улучшение по критериям АКР достигнуто у 8 (38%), а клиническая ремиссия по DAS28 ($DAS28 < 2,6$) развилась у 4 (19%) больных. Такая частота развития ремиссий должна быть признана высокой, так как она существенно превышает соответствующие показатели при назначении классической базисной терапии РА. У 4 пациентов лечебный эффект не был достигнут.

Переносимость инфликсимаба была удовлетворительной, однако у 7 больных зарегистрированы серьезные побочные эффекты. После первой инфузии у одной пациентки развилась флегмона кисти, у другой — мерцательная аритмия, которая отмечалась у нее и в прошлом. У одной больной во время 4-й инфузии развился коллапс, появились выраженные боли в мышцах и усилились артралгии. Отек Квинке возник у одной больной во время 5-й инфузии. У двух пациенток наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной после 6-й инфузии, у другой после 8-й); в обоих случаях потребовалась госпитализация и длительное лечение. Бронхит отмечался у одной больной после 6-й инфузии. У этих 7 пациентов в связи с развитием побочных эффектов инфликсимаб был отменен.

Побочные реакции, не потребовавшие отмены инфликсимаба, наблюдались у 5 пациентов и включали грибковую инфекцию кожи у 2 больных после 2 и 7 инфузий, кожный васкулит у одного больного после 3 инфузии, гнойный бурсит у одной пациентки после 4 инфузии, аллергический дерматит у одной после 6 инфузии. Все эти больные получили необходимую терапию указанных побочных эффектов и продолжили лечение инфликсимабом.

Еще у 15 пациентов наблюдались легкие трансфузионные реакции во время введения препарата (снижение АД на 10-20 мм рт. ст. от исходных цифр), которые не потребовали отмены препарата.

При возникновении во время введения препарата нетяжелых инфузионных реакций (ощущение жара и приливы крови к лицу, озноб, повышение температуры тела, кожный зуд, умеренный подъем АД, тошнота) мы в соответствии с рекомендациями Т. Lequerre и соавт. [15], не прекращали инфузию ремикейда, а уменьшали ее скорость до 60 мл/час и через 10 минут еще раз оценивали самочувствие пациента и основные физиологические показатели (АД, частота дыхания и сердечных сокращений, температура). Если эти показатели и проявления побочной реакции улучшаются, то инфузию можно продолжать. Если улучшения не наблюдается, то введение препарата останавливается и возобновляется только после того, как все симптомы побочной реакции исчезнут. При этом скорость возобновлен-

ной инфузии должна быть уменьшенной до 60 мл/час. Если улучшения состояния в течение 30 мин не происходит и проявления побочных эффектов сохраняются, введение ремикейда прекращается.

Таким образом, результаты нашего открытого исследования подтверждают данные других авторов о высокой эффективности и достаточно хорошей переносимости инфликсимаба (в сочетании с МТ) у пациентов РА. Это проявляется в быстрой (часто уже после первой инфузии) выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспаления суставов, — таких как число воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, СРБ. Особенно показательно относительно частое развитие клинических ремиссий. Переносимость препарата была удовлетворительной. Полученные результаты свидетельствуют о высоком лечебном потенциале инфликсимаба и перспективности его применения в ревматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maini R.N., St Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet*, 1999, 354, 932-939.
2. Lipsky P., Heijde van der D., St Clair E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl.J.Med.*, 2000, 343, 1594-1602.
3. Furst D., Keystone E., Breedveld F. et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agent for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann.Rheum. Dis.*, 2001, 60, suppl.III, iii 2-5.
4. Furst D., Keystone E., Breedveld F. et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agent for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann.Rheum. Dis.*, 2001, 60, suppl.III, iii 2-5.
5. Ostergaard M., Unkerskov J., Krogh N.S. et al. Poor remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept — results from the nationwide danish “danbio” database. *Ann.Rheum.Dis.*, 2005, 64, 59-60.
6. Quinn M.A., Conaghan P.G., Greenstein A. et al. Sustained response in early poor prognosis RA after withdrawal of infliximab therapy. *Arthr.Rheum.*, 2002, 46, 3416.
7. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.Dis.*, 2004, 63, 149-155.
8. Van der Bijl A.E., Goekoop-Ruiterman Y.P., Breedveld F.C. et al. Many early rheumatoid arthritis patients with a good clinical response to infliximab can discontinue anti-TNF-alpha therapy without relapse. *Ann.Rheum.Dis.*, 2005, 64, suppl.III, 59.
9. De Vries-Bouwsta J.K., Goekoop-Ruiterman Y., van Zeben D. et al. A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: results of the BeST trial. *Ann.Rheum.Dis.*, 2004, 63, suppl.1, S58
10. Bathon J., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N.Engl. J.Med.*, 2000, 343, 1586-1593.
11. Genovese M.C., Martin R.W., Fleishmann R.M. et al. Etanercept (Enbrel) in early erosive rheumatoid arthritis (Era Trial): 5-year clinical and radiographic data. *Arthr.Rheum.*, 2003, 48, suppl., S122.
12. Keystone E., Kavanaugh A., Fischkoff S. Response to adalimumab in patients with early versus late rheumatoid arthritis (RA). *Ann.Rheum.Dis.*, 2003, 62, suppl. 1., 170.
13. Smolen J.S., Han C., Bala M. et al. Infliximab consistently induces clinical remission in patients with early active rheumatoid arthritis regardless of remission criteria. *Arthr.Rheum.*, 2005, 52 suppl., S139.
14. Van der Heijde D., Emery P., Keystone E.C. et al. Effect of Infliximab and methotrexate on radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr.Rheum.*, 2005, 52 suppl, S139-140.
15. Lequerre T., Vittecog O., Kemmer N. et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2006, 33, 1307-1314.

Abstract

G.V. Lukina, Y.A. Sigidin, E.S. Posdnyakova, E.L. Luchihina, D.E. Karateev, E.L. Nasonov
Infliximab in the therapy of rheumatoid arthritis

Objective. To assess efficacy and tolerability of infliximab in pts with rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

Materials and methods. 75 RA pts with high disease activity according to DAS 28 in 80% who received previous antirheumatic drugs without proper effect were included in an open clinical trial. DAS 28 and ACR criteria were used as primary outcome measures.

Results. Infliximab administration provided significant clinical improvement in most pts. Already in a week after the first infusion 20% ACR improvement was achieved in 74% of pts. Significant improvement of all the main treatment effect parameters was achieved after the second infusion. ESR and CRP mean values normalized after the third infusion. Rheumatoid factor decrease was noted after 6 weeks. Mean values of tender and swollen joint counts significantly decreased but arthritis signs remained in a part of pts. Clinical remission was achieved in 4 (19%) from 21 pts completed a year's course of treatment and in 4 pts the treatment was not effective. Serious adverse events requiring infliximab withdrawal (including infectious arthritis, hand phlegmon and bronchitis) appeared in 7 pts

Conclusion. These results show high efficacy of infliximab and prove advisability of its administration in RA

Key words: *rheumatoid arthritis, anticytokine therapy, infliximab*

*М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность препарата Пиаскледин® при лечении остеоартроза (ОА) у больных подагрой.

Материал и методы. Включены 30 больных подагрой, сочетающейся с ОА. В течение 2-х мес больные принимали пиаскледин 300 мг/сут. Критерии включения: диагноз подагра (критерии Wallace S.), диагноз ОА (критерии ACR), возраст >35 лет. Критерии исключения: почечная и печеночная недостаточность, тяжелые инфекции, детородный возраст у женщин, прием других хондропротекторов. Осмотр, лабораторные исследования проводились до и через 2 мес после приема пиаскледина.

Результаты. Выраженности боли в суставах по ВАШ через 2 мес приема пиаскледина уменьшилась как в покое ($p < 0,01$), так и при движении ($p < 0,05$). Побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата, зафиксировано не было. Сывороточный уровень мочевой кислоты, показатели липидного и углеводного обменов, функции печени и почек существенно не отличались от исходных.

Заключение. Применение пиаскледина у больных подагрой в сочетании с ОА не влияет на сывороточный уровень мочевой кислоты, характеризуется безопасностью, хорошей переносимостью и эффективностью в отношении выраженности болевого синдрома.

Ключевые слова: *подагра, остеоартроз, пиаскледин*

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Клинические проявления подагры часто не ограничиваются классическими приступами кристалл-индуцированного артрита. В ряде случаев, особенно при поздней диагностике подагры, несвоевременном или неадекватном лечении, возможно развитие хронических форм заболевания с формированием внутрикожных и внутрикостных тофусов [1]. Не должны вводить в заблуждение и длительные (в основном, в первые годы болезни) межприступные периоды. Так, персистирование кристаллов МУН у больных подагрой возможно даже в не подвергавшихся подагрическим атакам и во внешне невоспаленных суставах [2-4]. Стимулирующее влияние кристаллов МУН на синтез моноцитами и синовиоцитами провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 [5-7], индуцирует развитие хронического синовита, хондроостеита, воспале-

ния периартикулярных тканей, способствуя постепенному разрушению хряща и других суставных структур. Формирование тофусов — также результат свойственного подагре хронического вялотекущего микрокристаллического воспаления, что подтверждают факты обнаружения в них ФНО- α [8]. Кроме того, моно- и мультиноклеары, которыми обычно «напичканы» тофусы, помимо продукции большого количества провоспалительных цитокинов, производят ферменты желатиназу А и желатиназу В. Эти ферменты способствуют деградации таких компонентов хрящевой ткани, как коллаген IV и V типов, эластин и желатин [8].

Еще одним фактором риска раннего развития и быстрого прогрессирования остеоартроза (ОА) может являться ожирение [9], свойственное большинству больных подагрой [10, 11]. При этом применение больными подагрой уратснижающих средств (аллопуринола, урикозурических препаратов), приводящих к постепенному рассасыванию тканевых отложений уратов [12], не всегда бывает достаточно для полного избавления от хронического болевого синдрома, обусловленного наличием «вторичного» ОА. Неслучайно, клинические и рентгенологические признаки ОА характерны для подавляющего большинства больных подагрой, а боли в суставах остаются основной жалобой даже вне обострения подагрического артрита [11, 13].

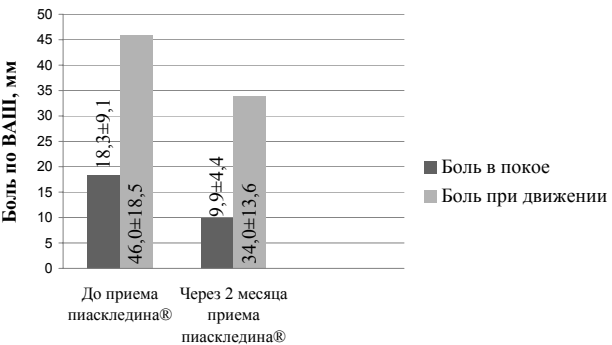
Количественные данные представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение (SD) в случае близкого к нормальному распределения признака. Остальные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Статистическая обработка проводилась на компьютере с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для определения различий в сравниваемых группах применяли критерии Манна-Уитни. Исследование связей между некоторыми признаками проводилось с помощью корреляционного анализа Спирмена. Оценка качественных показателей в группах проводилась путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 с использованием двустороннего критерия Фишера.

Результаты

Из 30 включенных в исследование больных двое на динамическое обследование не явились. Еще один пациент был исключен из исследования из-за самостоятельной отмены аллопуринола во время приема пиаскледина. Таким образом, к концу 2-месячного приема пиаскледина контрольному исследованию были доступны 27 больных (24 муж. и 3 жен.), регулярно принимавшие препарат в суточной дозе 300 мг. Нежелательных реакций, которые могли бы послужить причиной отмены препарата, зарегистрировано не было. 15 из 27 больных (56%) расценили переносимость препарата как очень хорошую, 9 (33%) — как хорошую и 1 больной (3%) — как удовлетворительную (жалобы на боли в верхней части живота в первые две недели приема препарата).

За время приема пиаскледина у большинства — 23 из 27 больных (85%) — обострения подагрического артрита не было. Трое из 10 больных, постоянно принимавших на момент включения в исследование НПВП, уменьшили их дозу (один — диклофенака натрия со 100 мг/сут до 50 мг/сут и двое — нимесулида с 200 мг/сут до 100 мг/сут). Еще 3 чел. полностью отказались от приема НПВП [двое — диклофенака натрия, оба изначально принимали препарат в дозе 100 мг/сут; и один — нимесулида (принимал препарат в дозе 200 мг/сут)]. Среднее значение числа припухших на момент осмотра суставов существенно не изменилось ($0,45 \pm 0,27$ до начала приема пиаскледина и $0,27 \pm 0,15$ после завершения исследования, $p=0,61$). Оценка боли в суставах по ВАШ свидетельствовала о статистически значимом уменьшении ее выраженности через 2 мес приема пиаскледина по сравнению с исходным значением как в покое ($p<0,01$), так и при движении ($p<0,05$) (рис. 1). Оценка эффективности терапии пиаскледином, по мнению большинства больных свидетельствовала о значительном улучшении (у 6 больных) или улучшении (у 13 больных). Двое пациентов сообщили о полном исчезновении кли-

Рисунок 1
ОЦЕНКА БОЛИ В СУСТАВАХ ПО ВАШ (ММ) ДО НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ И ЧЕРЕЗ 2 МЕСЯЦА ТЕРАПИИ ПИАСКЛЕДИНОМ В ПОКОЕ ($p<0,01$) И ПРИ ДВИЖЕНИИ ($p<0,05$)



нических симптомов ОА и 6 — о неэффективности терапии (рис. 2). Оценка эффективности терапии пиаскледином врачом почти не отличалась от мнения больного (рис. 3).

Рисунок 2
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 2-х МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ПИАСКЛЕДИНОМ ПО МНЕНИЮ БОЛЬНОГО

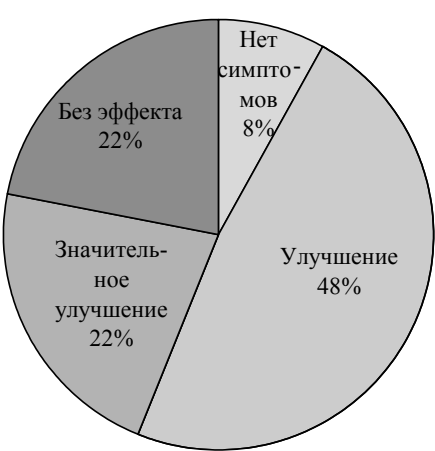
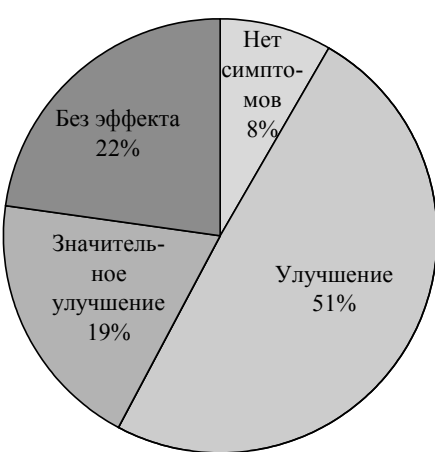


Рисунок 3
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 2-х МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ПИАСКЛЕДИНОМ ПО МНЕНИЮ ВРАЧА



Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 1. Медианы сывороточных уровней МК, показателей липидного обмена, средние значения уровня глюкозы по завершении 2-месячного курса терапии пиаскледином почти не отличались от исходных. Уровень гликемии натощак и больных с СД 2 оставался стабильным на протяжении всего исследования. Клинически значимых отклонений от нормативных значений показателей, отражающих функциональную способность печени, ни у одного пациента выявлено не было. Средний уровень мочевины, медианы уровня креатинина и СКФ также не претерпели существенных изменений.

свидетельствующие о значительном уменьшении выраженности болей в суставах (и в покое и при нагрузке) и потребности в приеме НПВП у больных ОА в сочетании с подагрой, имеют теоретические предпосылки. С современных позиций ОА рассматривается как воспалительное заболевание, в основе которого лежит выработка металлопротеиназ ИЛ-6, ИЛ-8 под действием ИЛ-1 β [22], а одной из причин повреждения хрящевой ткани у больных подагрой также является повышенная экспрессия ИЛ-1 β [6], ингибирование которого считается важнейшим механизмом действия пиаскледина [14, 23]. Можно предположить, что отсутствие острых приступов подагрического артрита у большинства

Таблица 1.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТРОПОМЕТРИИ И АД ДО И ЧЕРЕЗ 2 МЕСЯЦА ТЕРАПИИ ПИАСКЛЕДИНОМ

Показатель	До	После	p
Мочевая кислота, мкмоль/л	343,8 [269,4; 418,3]	347,6 [282,7; 388,2]	0,77
Глюкоза, ммоль/л	5,6 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,8	0,94
Креатинин, мкмоль/л	106,4 $\pm$ 22,4	109,8 $\pm$ 20,5	0,32
Мочевина, ммоль/л	4,9 $\pm$ 1,6	5,2 $\pm$ 1,3	0,95
СКФ, мл/мин	89,7 [73,5; 111,9]	95,4 [71,6; 118,6]	0,71
АЛТ, Ед/л	27,5 [18,2; 43,3]	26,9 [19,0; 37,0]	0,71
АСТ, Ед/л	18,7 [15,6; 25,8]	19,8 [17,7; 22,2]	0,83
Общий холестерин, мг/дл	237,8 [210,8; 270,7]	232,0 [204,9; 255,2]	0,45
Триглицериды, мг/дл	165,4 [65,6; 196,9]	120,0 [54,3; 150,5]	0,26
Масса тела, кг	91 [82; 99]	93 [79; 98]	0,99
ИМТ, кг/м ²	29,7 [27,4; 34,2]	29,0 [27,3; 33,6]	0,96
ОТ, см	105 [100; 113]	104 [100; 111]	0,89
САД, мм рт.ст.	133 [123; 145]	130 [125; 140]	0,45
ДАД, мм рт.ст.	83 [80; 90]	80 [80; 87]	0,27

Средние значения антропометрических показателей, измеренные до начала и по завершении исследования, значения САД и ДАД также практически не изменились (табл. 1).

Обсуждение

В последние десятилетия научные открытия позволили достичь колоссальных успехов в лечении целого ряда заболеваний, во многом благодаря внедрению во врачебную практику препаратов, обладающих этиотропным эффектом. Однако большинство проводимых клинических исследований лекарственных средств, используемых для лечения ОА, проводятся у больных с так называемой первичной формой заболевания. В итоге огромное число больных с наличием различных обменных нарушений, способствующих развитию и прогрессированию ОА, просто выпадают из анализа, и возможности применения у них многих лекарственных препаратов остаются не изученными. В этой связи полученные в результате нашего исследования данные о высокой эффективности хондропротектора пиаскледина у больных подагрой, сочетающейся с ОА, могут иметь большое клиническое значение. Столь оптимистичные клинические результаты,

включенных в исследование больных также связан с его «антицитокинным» действием. Так, применение при острой подагре антагонистов рецептора ИЛ-1 (анакинра) обеспечивало быстрое купирование приступа артрита [24].

Параллельно увеличению числа используемых во врачебной практике лекарственных средств растет и число медикаментозных осложнений, связанных с их нерациональным, необоснованным применением. В то же время формирование современных подходов к терапии любого заболевания требует не только знания показаний и противопоказаний к назначению лекарственных препаратов, возможностей их взаимодействия между собой, но и влияния на комбинации различных патологических состояний, метаболических нарушений. Необходимость коррекции ГУ – всего лишь одна из многих проблем, требующих решения при подагре, сочетающейся в большинстве случаев с ожирением, СД 2, АГ, нарушениями обмена липидов [11, 25]. В связи с этим назначение любого препарата при выборе оптимальной терапии сопутствующих подагре расстройств требует учитывать не только его эффективность, но и возможность влияния на уровень урикемии, другие обменные нарушения,

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

РАННИЙ АРТРИТ У ДЕТЕЙ – ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Г.Р. Мовсисян, Е.С. Федоров, С.В. Арсеньева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.А. Баранов*.

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

*Кафедра клинической лабораторной диагностики ЯГМА, Ярославль

Резюме

Цель. Изучить в проспективном исследовании клинико-лабораторную и ультразвуковую картину ювенильного артрита (ЮА) в дебюте, проследить его эволюцию в первые годы болезни, обосновать программу адекватного лечения.

Материал и методы. В исследование включены 128 больных с ранним ЮА: девочек – 61%, мальчиков – 39%, в возрасте от 1,5 до 16 лет. Длительность заболевания – от 2х недель до 6 мес. Проводилась оценка общего состояния, суставного статуса, степени активности, функционального класса (по Штейнброкеру), системных и органических нарушений, показателей лабораторной активности, иммунологических параметров (АНФ, РФ). У 38 больных исследовались антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ИФМ с помощью коммерческих наборов “Axis Shield Diagnostics Limited, UK”, у 60 детей – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (МСV) ИФМ с помощью коммерческих наборов “Orgentec” (Германия). Наблюдение осуществлялось каждые 3 мес, выполнение основных обследований через 6-12-24 мес. На всех этапах наблюдения уточнялась нозологическая принадлежность заболевания.

Результаты. Моно-олигоартикулярный вариант дебюта встретился у 68,6%, полиартикулярный – у 21,4%, системный – у 10% больных. Первыми в процесс вовлекались коленные и голеностопные суставы (61% и 24%), затем лучезапястные (13%) и мелкие суставы кистей (17%). Утренняя скованность отсутствовала у 85% детей. АНФ выявлен у 37%, РФ – 13,2% пациентов. 10,5% больных были позитивны по АЦЦП, 28,3% по МСV. Имелись корреляции антител с полиартикулярным вариантом ЮА и РФ. Направляющие диагнозы: реактивный артрит (39%) и ЮРА (21%); при включении в исследование при дальнейшем наблюдении наиболее часто выставлялся диагноз ЮХА (73%-80%). БПВП назначались 53% больных в ранние сроки (до 6 мес.). У 1/3 детей отмечались рецидивы заболевания, чаще у пациентов с полиартритом. У 71,4% через 12 мес наблюдения сохранялся ФК I.

Заключение. У большинства детей с ЮА на ранних стадиях болезни при адекватном лечении отмечается стабилизация патологического процесса или ремиссия. Однако при полиартикулярном варианте болезни возникала потребность усиления терапии (биологические агенты, замена БПВП). В прогнозировании тяжелых форм болезни и для нозологической верификации помощь может оказать определение АЦЦП и МСV. Требуют дальнейшего обсуждения вопросы диагностики, терминологии и ранней верификации диагноза.

Ключевые слова: ранний ювенильный артрит, диагностика, АЦЦП, МСV

Изучение артрита на ранних стадиях болезни в последние десятилетия привлекло внимание исследователей всего мира. Проводятся многоцентровые

работы, затрагивающие различные аспекты проблемы раннего артрита у взрослого контингента больных (клинические проявления, диагностика в дебюте заболевания, лабораторная и инструментальная характеристика, эволюция так называемого недифференцированного артрита, лечение, исходы) [1,2,3,4].

Проблема ранней диагностики и раннего начала лечения артритов у детей еще более актуальна, чем у взрослых. Однако, чтобы оценить эволюцию заболевания у ребенка, недостаточно проведения аналогий со взрослыми больными. Определенные этапы жизни ребенка (рост, формирование органов и систем, половое созревание), возраст в начале болезни, возрастные особенности костей и хрящей, локальные нарушения роста костей с формированием свойственных только для детского возраста деформаций; особенности лимфоидной ткани, иммунного ответа, функционирования половых гормонов в различные периоды жизни и другие факторы накладывают отпечаток на течение болезни, его исходы и прогноз. Есть и другие различия, касающиеся суставной патологии у детей, например, наличие форм болезни, практически не встречающихся у взрослых [ювенильный артрит (ЮА) с поражением глаз]. Следует отметить, что есть только два варианта ревматоидного артрита (РА), являющихся эквивалентом детских форм: серопозитивный полиартрит и системная форма (болезнь Стилла у взрослых) (R.G.Hull, 1988).

Диагностическое значение РФ в детском возрасте не столь велико, как у взрослых; АНФ встречается значительно чаще и зачастую служит предиктором формирования у ребенка с артритом глазной патологии.

Нозологический исход ЮА нередко трудно предсказуем и отдален по времени. Сходство симптоматики на ранних стадиях болезни у детей, отсутствие четких диагностических критериев разных форм ЮА заставляют искать какие-либо клинические признаки или лабораторные маркеры, позволяющие уже на ранних этапах становления болезни предположить, по какому пути пойдет ее дальнейшее развитие, и путем подбора адекватной и своевременной терапии способствовать лучшему исходу и прогнозу болезни. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения подобных исследований у детей.

Работы по изучению ЮА на ранних стадиях представлены в небольшом количестве: имеющиеся публикации, в основном, отражают ретроспективный анализ течения болезни у пациентов, взятых под наблюдение в первые годы от ее начала. По мнению различных авторов, сроки наблюдения в 1-5 лет от дебюта являются наиболее важными в становлении болезни и оказывают значительное влияние на ее прогноз [5,6]. Проспективных исследований, посвященных раннему артриту у детей, немного [7,8], сведений об эволюции ЮА на ранних этапах определено недостаточно, что послужило основанием для осуществления проспективного исследования «Проблема ранней диагностики и эволюции ювенильных артритов», которое проводится в рамках многоцентровой программы «РАДИКАЛ» у больных с ранним артритом.

Цель работы — изучить клинико-лабораторную и ультразвуковую картину ЮА в дебюте заболевания, проследить его эволюцию, обосновать программу адекватного лечения, способного у преобладающего большинства впервые заболевших детей вызвать длительную ремиссию, а, возможно, и их выздоровление.

Задачи первого этапа работы:

1. Изучить клинико-лабораторный симптомокомплекс ЮА на ранних сроках (до 6мес) и в последующие 2 года от дебюта.
2. Определить некоторые иммунологические показатели и оценить их роль в ранней диагностике ЮА.
3. Оценить значимость ультразвукового исследования суставов в период становления заболевания.
4. Провести анализ эффективности лечения на различных этапах наблюдения, его влияние на течение болезни.
5. Определить возможный нозологический исход ЮА уже на ранних сроках патологического процесса.

Критерии включения: возраст до 16 лет; наличие ювенильного артрита; давность заболевания не более 6 мес; возможность наблюдения за больным в течение 2х лет; согласие больного или его родителей участвовать в исследовании.

Критерии исключения: наличие достоверных признаков другого заболевания, которое может обуславливать симптоматику поражения суставов (гнойный артрит, посттравматический артрит, ортопедическая патология, заболевание суставов неревматической природы, системное заболевание соединительной ткани); нежелание ребенка или родителей участвовать в исследовании.

Материал и методы

Набор пациентов осуществлялся по обращаемости в детскую консультативную поликлинику ГУ Института ревматологии РАМН, а также при госпитализации в стационар в период с 2003 по 2006 гг. В исследование были включены 128 больных: 78 девочек (61%), 50 мальчиков (39%), преимущественно жителей Москвы и Московской области (91%). Возраст колебался от 1,5 до 16 лет (ср. 8,1±5,1 лет); примерно равным (около 40%) было соотношение младшей возрастной группы (до 6 лет) и детей старше 10 лет, 22,9% составили школьники начальных классов (6-10 лет). Длительность болезни варьировала от 2 нед до 6 мес (ср. 3,1±1,5 мес).

Артрит продолжительностью до 3х мес обозначался как ювенильный артрит (ЮА). Диагноз ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) как нозологическая форма заболевания, согласно ранее разработанным критериям, предусматривал наличие артрита длительностью более 3х мес в сочетании как минимум с 2 из 5 следующих признаков: 1.

симметричный полиартрит с поражением верхних и нижних конечностей; 2. вовлечение мелких суставов кистей с типичными деформациями («ревматоидная кисть»); 3. деструктивный артрит; 4. наличие ревматоидных узелков; 5. позитивность по РФ (в титре 1:40 и выше) [9].

Термин ювенильный хронический артрит (ЮХА) использовался при длительности артрита более 3х мес, но при неопределившейся его нозологической принадлежности, до окончательной верификации диагноза [9]. Вариант дебюта (олигоартикулярный, полиартикулярный, системный) определялся по количеству вовлеченных суставов и наличию системных признаков в течение первых 6 мес болезни. В дальнейшем наблюдении обозначался и вариант течения заболевания.

У всех пациентов проводилась оценка общего состояния, суставного статуса, функционального класса (по Штейнброкеру), системных и органных нарушений. Общепринятое в ревматологии лабораторное обследование осуществлялось в подразделениях ГУ Института ревматологии РАМН.

Показателями лабораторной активности являлись СОЭ, Нб, СРБ. Впервые в отечественной детской ревматологии определялась концентрация антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови ИФМ с помощью коммерческих наборов “Axis Shield Diagnostics Limited, UK” в лаборатории клинических исследований и международных связей ГУ Института ревматологии. Верхняя граница нормальной концентрации АЦЦП составляла 5,0 ЕД/мл.

Принципиально новым в работе являлось также определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину (МСВ) в сыворотке крови ИФМ с помощью коммерческих наборов “Orgentec” (Германия) на кафедре клинической лабораторной диагностики факультета последипломного образования ЯГМА. Верхняя граница нормы МСВ — 25 ЕД/мл.

Для распознавания артрита у ребенка, особенно на ранних стадиях заболевания, большое значение имеет УЗИ суставов. Последнее выполнялось при поступлении, затем 1 раз в 6 мес, при необходимости чаще. При этом исследовались коленные, тазобедренные, голеностопные суставы независимо от наличия в них артрита. Проводилась оценка состояния периартикулярных тканей (капсула, сухожильно-связочный аппарат), интраартикулярных структур (количество и характер жидкости в полости сустава, толщина и структура синовиальной оболочки, контуры костей, суставные взаимоотношения). Рентгенологическое исследование пораженных суставов, а также дистальных отделов кистей, стоп независимо от наличия в них артрита, проводилось однократно в год.

Терапия определялась лечащим врачом согласно клиническим рекомендациям, а также стандартам,

разработанным в детском отделении Института: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) системно в расчетной дозе или локально в зависимости от активности болезни, базисные противовоспалительные препараты (БПВП): плаквенил, метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А и др.

Большинство детей прошли первичное стационарное обследование в клинике Института. В дальнейшем наблюдение осуществлялось каждые 3 мес амбулаторно или путем повторных госпитализаций с выполнением обязательных обследований через 6 — 12 — 24 мес. Причинами повторных госпитализаций (10 чел.) были обострения заболевания, а также необходимость проведения реабилитационных мероприятий, в частности, у маленьких детей со сформированными стойкими сгибательными контрактурами, преимущественно коленных суставов. Последние обуславливали значительное нарушение функциональной способности ребенка и требовали проведения этапных реддресаций в циркулярных гипсовых повязках, что занимало большое количество времени с учетом последующего реабилитационного лечения.

На протяжении наблюдения регистрировалось наличие стабилизации патологического процесса, ремиссии (отсутствие признаков активности заболевания на фоне лечения или без него в течение 6 и более мес) [10] или его рецидивов. Оценка результатов лечения включала состояние здоровья, функциональную способность, инвалидизацию, возможность обучения в школе или на дому.

Осуществлено динамическое наблюдение за пациентами исследуемой группы: спустя 6 мес от момента включения — 68 больных, 12 мес — 50 чел., 24 мес — 28 детей.

Результаты

Из 128 вошедших в исследование пациентов 5 были исключены ввиду верификации других диагнозов уже в дебюте заболевания. Так, на этапе первичного и дополнительного обследования были диагностированы: остеосаркома (1), патологическая медиапателлярная складка коленного сустава (1), посттравматический менискит (1), диспластический коксартроз (1), дискоидные мениски (1), что позволило считать артрит у данных пациентов вторичным симптомом.

Среди остальных 123 больных отмечались следующие варианты дебюта заболевания: моно-олигоартикулярный у большинства пациентов (68,6%), полиартикулярный — у 21,4% и всего лишь 10% больных имели системные проявления в начале болезни.

Анализ догоспитального этапа показал, что при появлении первых симптомов наши пациенты довольно рано обращались за медицинской помощью: 57,1% — уже на первой неделе, около 30% — в

течение месяца. Однако врачами первого контакта для большинства из них становились не ревматологи (8%), а поликлинические педиатры (46%) или хирурги (41%). Следует отметить, что хирургические и ортопедические манипуляции, такие как проведение пункций суставов без введения лекарственного препарата, а также иммобилизация конечности путем наложения гипсовой повязки, как правило, не приводили к положительным результатам, а порою значительно затрудняли дальнейшее лечение ребенка. До включения в исследование 2/3 детей находились на стационарном лечении преимущественно в лечебных учреждениях общего профиля, а не в условиях специализированного ревматологического отделения, что в некоторых случаях также обуславливало отсрочку в назначении адекватной терапии. Тем не менее большинс-

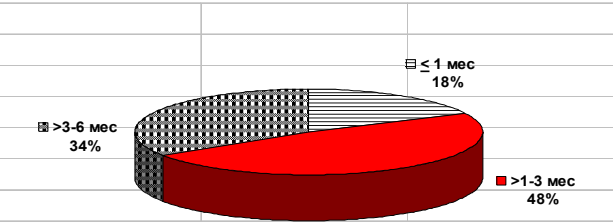
важный по своей диагностической сути признак, как наличие утренней скованности, отсутствовал у подавляющего большинства наших больных (85%). Если ребенок все же предъявлял жалобы на утренний дискомфорт в суставах, то это состояние длилось недолго и ограничивалось 30 мин. Лишь у 7% детей скованность в суставах по утрам являлась важным признаком болезни и длилась более часа, а иногда не исчезала даже к вечеру.

Повышение СОЭ фиксировалось у 43% больных, причем у трети из них она колебалась в пределах 20-40 мм/час, у 16% превышала 40 мм/час. У 10% больных выявлялась анемия менее 100 г/л. Уровень СРБ превышал норму у 28,3% пациентов и варьировал от 5,75 до 48,8мг/л.

Отсутствие каких-либо достоверных иммунологических маркеров, позволяющих определить нозологическую принадлежность артрита у детей, заставляет исследователей продолжать поиски в этом направлении. Известно, что, в отличие от взрослых больных, у детей с ЮА достаточно часто выявляется АНФ. В исследуемой группе АНФ определялся у 37% больных в титрах от 1/10 до 1/80, преимущественно крапчатого свечения. Как показывает наш опыт и данные литературы, обнаружение АНФ у девочек раннего возраста с олигоартритом в дебюте должно настораживать врача в плане возможного развития глазной патологии. Поэтому важность этого иммунологического показателя для детей с ЮА в настоящее время уже не вызывает сомнений. Известно, что РФ, имеющий большое диагностическое значение для верификации РА, особенно на ранних стадиях болезни, не имеет такой значимости у детей. Частота его выявления при ЮА невелика и составляет 15-20% [11]. В исследуемой нами группе РФ определялся у 13,2% детей, причем при сравнении с больными с большой давностью заболевания было отмечено снижение его частоты до 3,5%.

В последние годы важную роль в диагностическом плане играет новый иммунологический показатель – АЦЦП, который обнаруживается у 40-80% взрослых больных с РА. Уже не вызывает сомнений тот факт, что АЦЦП у пациентов, страдающих РА, имеют существенное диагностическое значение, по некоторым данным даже превышающее ценность РФ [12,13]. Отмечена его тесная ассоциация с ранней стадией болезни. У детей изучение частоты встречаемости этого маркера при ЮА проводится недавно. Сведения в литературе противоречивы. Частота обнаружения варьирует от 1,8-2,5% до 15% [14,15,16]. Нет данных о специфичности этого показателя для ЮА и его различных форм. Среди 38 детей, тестированных нами на АЦЦП, 10,5% оказались позитивны по этому показателю (рис. 2). Проведенное исследование свидетельствует, что АЦЦП у детей с ЮА выявляются чаще, чем у здоровых, однако значительно реже, чем у взрослых

Рисунок 1
ДАВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ

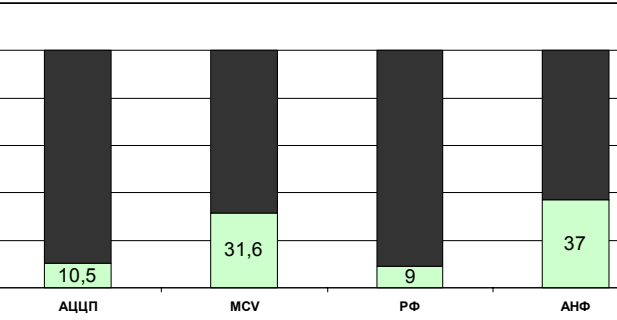


тво (66%) детей поступили в отделение на довольно ранних сроках (до 3х мес), что позволило оказать им своевременную и адекватную помощь (рис. 1). Как показывают наши наблюдения и данные литературы, раньше всех обращаются за помощью пациенты с системными признаками заболевания ввиду тяжести состояния и полиморфности проявлений болезни [5].

Анализ триггерных факторов, после которых появились симптомы болезни, продемонстрировал наличие различных инфекционных состояний у 43% детей, травм у 20% и, что крайне важно для детского контингента, вакцинации у 7%. Как известно, при проведении профилактических прививок не всегда принимается во внимание состояние и самочувствие ребенка, не учитываются перенесенные накануне ОРВИ или другие факторы, что может приводить у генетически предрасположенного ребенка к развитию аутоиммунной патологии. Более чем у трети детей артрит развился без каких – либо провоцирующих причин.

Как вело себя заболевание в дебюте? Более чем у половины пациентов симптомы артрита появлялись постепенно, с последовательным вовлечением в процесс новых суставов, среди которых по частоте выделялись коленные и голеностопные (61% и 24%), а затем – лучезапястные (13%) и мелкие суставы кистей (17%). Однако у части больных отмечалось острое развитие патологического процесса, как правило, при системной форме ЮА. Такой

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ РАННЕМ ЮА (%)



пациентов с РА (82,4%). Частота встречаемости этого показателя оказалась выше у больных с ранним ЮА, имеющих полиартрит, серопозитивный по РФ.

В литературе появились также данные о другом, не менее значимом лабораторном параметре, воз- можно, имеющем такое же диагностическое значение, как РФ и АЦЦП. Речь идет об антителах к модифицированному цитрулинированному виментину (МСВ) [17]. У детей частота определения и диагностическая важность данного показателя пока не обсуждалась ни в России, ни в зарубежных публикациях. Нами было проведено тестирование на наличие МСВ 60 больных с ранним ЮА. Повышение его уровня выше 25 ед/мл отмечалось у 28,3% пациентов, причем у 5 из 17 из них оно было значительным и превышало 100 ед/мл. Были выявлены существенные корреляции между МСВ и АЦЦП, РФ, уровнем СРБ и полиартикулярным вариантом ЮА. Полученные данные могут свидетельствовать о значении АЦЦП и МСВ как индикаторов серьезного по прогнозу полиартикулярного варианта течения ЮА уже на ранних стадиях болезни, и формирования в дальнейшем ЮРА. Их возможная роль в патогенезе данного заболевания требует проведения дальнейших исследований.

Как уже указывалось, одним из диагностически значимых методов, позволяющих объективно оценивать состояние пери- и интраартикулярных структур, особенно при динамическом наблюдении за больными с ЮА, является артросонография. С помощью данного метода у 2 больных удалось верифицировать неревматическую природу артрита (посттравматический менисцит, дискоидные мениски) и исключить их из исследования.

Первично артросонография была проведена всем 128 больным (768 суставов), через 1 год – 51 больному (306 суставов), через 2 года – 28 пациентам (168 суставов). С учетом особенностей УЗ картины в разных группах исследуемых суставов анализ выявленных изменений проводился отдельно. Из 256 обследованных коленных суставов клинические признаки артрита на момент включения в работу присутствовали в 156. УЗ изменения в

этих случаях характеризовались периартикулярным отеком в 85,7 %, наличием жидкости в передних отделах в 89,2%, в 15% суставах определялся фибрин. Утолщение синовиальной оболочки диагностировалось у 51 (32,7%) ребенка. Было обращено внимание на избыточное количество жидкости в передних отделах 14 суставов (8,9%) без клинических признаков воспаления. У данной категории больных, особенностью которых следует считать присутствие синдрома диспластического развития, не определялось структурных изменений в синовиальной оболочке. В 7 % клинически интактных суставов были выявлены начальные признаки синовита, характеризующиеся наличием небольшого количества жидкости в передних отделах сустава, утолщением синовиальной оболочки.

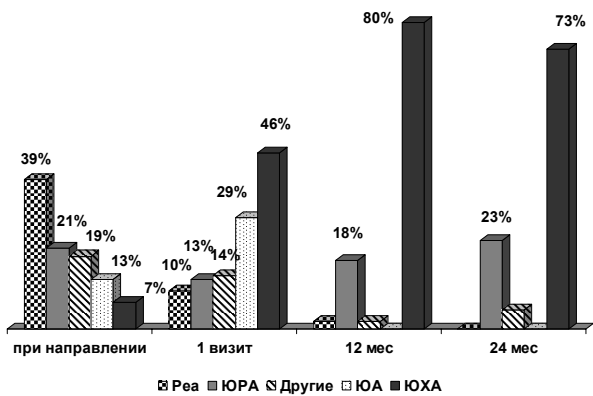
Динамическое наблюдение в первые 6 мес заболевания показало, что в клинически пораженных суставах у большинства больных УЗ признаки практически не отличались от исходных, однако через 12 мес нарастало число суставов, в которых определялся пристеночный или свободный фибрин (с 15% до 24 %), и впервые выявлялось утолщение капсулы. При исследовании через 12 мес наряду с указанными УЗ изменениями у больных с рецидивирующим суставным синдромом выявлялась неровность костных контуров.

Наличие признаков артрита в 45 тазобедренных суставах (17,6%) по данным УЗИ характеризовалось периартикулярным отеком в 26,7%, избыточное количество жидкости присутствовало в 84,4% суставов. В 4х (8,9 %) суставах не было выявлено признаков синовита, а нарушение функции было обусловлено их диспластическим строением.

В процессе динамического наблюдения за пациентами через 6 мес УЗ показатели практически не отличались от первоначальных. Однако уже через 12 мес, наряду с имевшимися ранее УЗ изменениями, появились первые признаки неровности и нечеткости контуров бедренной кости, которые, как известно, являются ранними маркерами формирующегося асептического некроза сустава[18]. В большей степени это касалось пациентов с системным вариантом ЮА и персистированием артрита в тазобедренных суставах. Особое внимание было обращено на группу пациентов с дебютом заболевания в возрасте до 5 лет. В отличие от более старших детей у данной категории отмечалось преобладание периартикулярного отека над выпотом в коленных суставах, незначительное утолщение синовиальной оболочки при наличии большого количества воспалительного экссудата, раннее появление фибрина.

Важным вопросом для педиатров – ревматологов остается нозологическая верификация диагноза, особенно на ранних этапах наблюдения, влияющего на выбор определенной тактики ведения больного. У исследуемых пациентов при первом обращении к врачу чаще всего диагностировался

Рисунок 3
НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗОВ



реактивный артрит, он же фигурировал у 39% больных как направляющий диагноз перед включением в исследование (рис. 3). Однако после первичного клинико-лабораторного обследования данный диагноз остался в силе лишь у 7 больных (5,7%), среди которых в дальнейшем у 5 сформировался ЮХА.

ЮРА как направляющий диагноз формулировался у 21% детей. Для верификации диагноза нами были применены ранние диагностические критерии ЮРА, которые на сегодняшний день наряду с «поздними» Восточно-Европейскими критериями, являются единственными для установления этого диагноза [19]. Следует подчеркнуть, что в середине XX века, когда создавались указанные критерии, преобладающим терминологическим обозначением хронических воспалительных заболеваний суставов являлся ЮРА, поэтому оценка ранних критериев показала, что 90% больным можно было диагностировать классический или определенный ЮРА (рис. 4), в то время как, согласно современным представлениям, врачами стационара диагноз ЮРА был подтвержден лишь у 13% (рис. 3).

Основной нозологической формой у пациентов, включенных в исследование, был ЮХА. Этот диагноз был выставлен почти половине больным. При давности артрита менее 3х мес, как было сказано выше, правомочным диагнозом являлся ЮА, который также фигурировал у трети детей. Дальнейшее наблюдение показало, что через 12 и 24 мес наиболее частым диагнозом оставался ЮХА (80-73%), реже ЮРА (18-23%), что подтверждает факт преобладания удельного веса ЮХА в структуре ЮА. У части пациентов при наблюдении диагноз был изменен: у 3 пациентов с ЮХА в течение года сформировался ЮРА; у 1 больного с ЮХА – ювенильный анкилозирующий спондилоартрит; у 1 с болезнью Рейтера и 1 с болезнью Стилла – ЮХА; девочка с ЮА после комплексного обследования и анализа клинических и анамнестических сведений была расценена как больная с острой ревматической лихорадкой (без вовлечения сердца). Следует подчеркнуть важность регулярного динамического

Рисунок 4
СООТВЕТСТВИЕ ВЫСТАВЛЕННОГО ДИАГНОЗА
ДИАГНОСТИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ РАННЕГО ЮРА

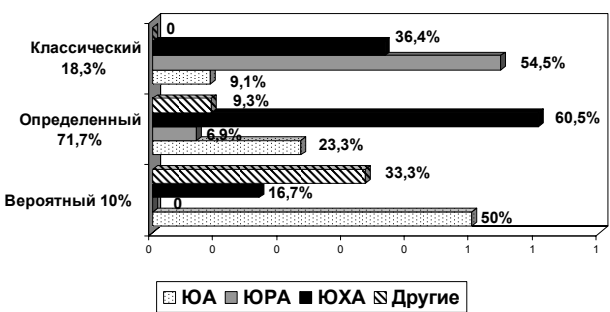
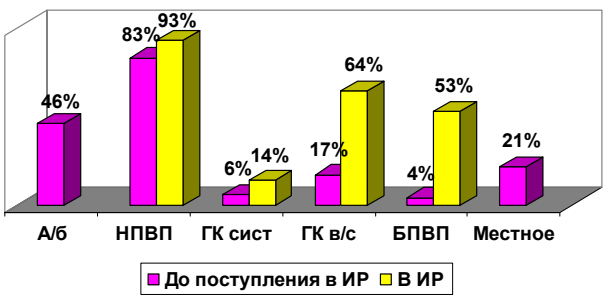


Рисунок 5
ЛЕЧЕНИЕ ДО И НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ
В ИССЛЕДОВАНИЕ



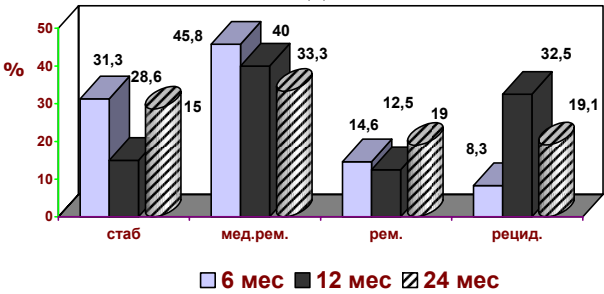
наблюдения за пациентами на примере ребенка, у которого симптоматика, расцененная как системный вариант ЮХА, в конечном итоге оказалась обусловленной нечасто встречающимся лейкоэнцефалитом, который явился причиной летального исхода через год от начала наблюдения.

Важной проблемой в рамках изучения ЮА являются вопросы лечения. Как представлено на рис 5, на догоспитальном этапе основными терапевтическими средствами были различные НПВП (83%) и антибактериальные препараты (46%). Последние в условиях ИР не являлись средствами выбора. Основной терапевтической стратегией было проведение наряду с НПВП внутрисуставных введений ГК (64% против 17%, проводимых амбулаторно), раннее назначение БПВП половине больных, что крайне редко проводится врачами по месту жительства, а также по показаниям применялись ГК внутрь в дозах 0,5-1мг/кг/сут (14%). Метотрексат как «золотой стандарт» в дозе 10 мг на м² в неделю чаще всего использовался в качестве первого базисного средства. Дальнейшее наблюдение показало, что значительная часть пациентов продолжали получать лечение в объеме, назначенном при включении в исследование.

Оценка состояния пациентов в различные сроки от дебюта продемонстрировала, что у большинства детей (преимущественно с олигоартикулярной формой ЮА) на фоне рано начатой адекватной и нередко агрессивной терапии через 6 и 12 мес удалось добиться стабилизации патологического

Рисунок 6

ОЦЕНКА ИСХОДОВ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ



процесса или медикаментозной ремиссии (77,1 – 68,6%), причем еще 1/3 больных в связи с полным купированием признаков заболевания вообще перестали получать какое-либо лечение, т.е. имели полную клинико-лабораторную ремиссию (рис 6). Однако в дальнейшем (1-2 года наблюдения) нарастало число больных с рецидивами артрита, причем более всего это было характерно для пациентов с полиартикулярной формой. При детальном анализе данной группы нами было выявлено, что 3/4 пациентов уже в ранние сроки болезни начали прием агрессивных средств, в частности, метотрексата, которые, однако, не смогли полностью контролировать патологический процесс.

Следует подчеркнуть, что функциональная способность детей за двухлетний период наблюдения соответствовала ФК1 у 71,4% и ФК2 у 28,6%. Удалось предупредить инвалидизацию (ФК 3-4) у всех детей исследуемой группы. У подавляющего большинства (85,7%) начало заболевания не изменило привычный жизненный уклад, то есть больные дети наряду со сверстниками посещали детские учреждения, справляясь с обычной школьной программой.

Таким образом, первые результаты проспективного изучения ЮА в дебюте и на ранних сроках заболевания показали, что большинство пациентов не сразу попадают к ревматологу, и время назначения адекватного лечения затягивается. Многие больные получают на догоспитальном этапе преимущественно антибактериальную терапию, которая не является средством первого ряда у таких больных, а назначение базисного лечения до настоящего времени – прерогатива только ревматологического отделения или центра.

Нами было показано, что рано начатая адекватная комплексная терапия приводит у большинства

детей к стабилизации патологического процесса или наступлению ремиссии уже в первые месяцы от начала заболевания и лечения, при этом лучший прогноз имеют больные с олигоартритом. При увеличении длительности болезни полиартикулярный вариант поражения вызывает большие трудности в курации, так как принятые в детской ревматологии базисные препараты не всегда купируют патологический процесс, который продолжает рецидивировать. Именно у этих пациентов возникает потребность в использовании (по показаниям) более активных препаратов, в частности, биологических агентов, а, возможно, и их комбинации уже на ранних этапах болезни, чтобы предупредить рецидивы и способствовать наступлению ремиссии или выздоровлению.

Существенную помощь в прогнозировании тяжелых форм течения ЮА у детей могут оказать новые иммунологические маркеры, такие как АЦЦП и МСV, значение которых в ранней диагностике ЮА устанавливается в различных исследованиях. УЗИ суставов на ранних этапах болезни оказывает существенную помощь при проведении дифференциальной диагностики артритов, позволяет на доклинических стадиях выявить наличие артикулярного воспалительного процесса.

Изучение ЮА в дебюте заболевания, его течения при динамическом наблюдении, оценка промежуточных исходов болезни позволили предметно обсуждать вопросы диагностики, в том числе ранней, выработать подходы к терминологическим обозначениям ЮА у пациентов с различной давностью патологического процесса. Оценка ранних диагностических критериев ЮРА в современных условиях дает основание ставить вопрос о необходимости их модификации. Целесообразным представляется дальнейшая оценка иммунологических показателей, которые, возможно, откроют новые пути к нозологической диагностике заболевания уже на ранних стадиях.

В настоящее время педиатры – ревматологи все больше ориентируются на характер дебюта и течения болезни, выраженность функциональных нарушений, ответ на лечение, на факторы, которые уже на ранних сроках болезни помогут определиться с прогнозом у каждого конкретного пациента. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения раннего артрита у детей и необходимости продолжения исследований в рамках этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? РМЖ, 2002, 10,22,1009-1012.
2. Каратеев Д.Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита. Фарматека,2006, 6[121], 2006,

92-97.
3. Шостак Н.А. Ранний ревматоидный артрит и место лефлуномида в его лечении. Фарматека,2005,7, [102],52-54.
4. Emery P. Early rheumatoid arthritis. Rheum. Dis.

- Clin. North Am., 2005, 31,4.
5. Bowyer S.L., Roettcher P.A., Higgins G.C. et al. Health status of patients with JRA at 1 and 5 years after diagnosis. J. Rheumatol., 2003, 30, 394-400
6. Пуринь В.И. Диагноз, лечение и прогноз хронических артритов у детей. Автореф. дисс. д.м.н, С-П., 1999.
7. Michels H., Hafner R., Morhart R. et al. Five year follow-up of a prospective cohort of juvenile chronic arthritis with recent onset. Clin. Rheumatol., 1987,6,1 2,87-92.
8. Selvaag A., Lien G., Sorskaar D. et al. Early disease course and predictors of disability in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: a 3 year prospective study. J. Rheumatol., 2005, 32, 1122-1130.
9. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Никишина И.П. Ювенильный артрит – XXI век – как мы сегодня понимаем терминологические и классификационные аспекты? Научно-практич. ревматол., 2006,4, 86-96.
10. Fantini F., Gerloni V., Gattinara M. et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. J. Rheumatol., 2003, 30(3), 579-584
11. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology. 4th Edition., 2002, 218.
12. Чемерис Н.А., Насонов Е.Л. Диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Клинич. мед., 2005, 8,48-54.
13. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Тер. архив, 2004, 12, 64-68.
14. Avcin T., Cimaz R., Falcini F. et al. Prevalence and clinical significance of anticyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis Ann. Rheum. Dis., 2002, 61,608-611.
15. Kasapcopur O., Altun S., Aslan M. et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Ann. Rheum. Dis.,2004, 63(12),1687-1689.
16. Boehme M., Jouquan J., Blaschek M. et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in JIA. J.Pediatr., 2005, 81,491-494.
17. Dejaco C., Klotz W., Larcher H. et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin arthritis. Arthr. Res.Ther., 2006, 8,119.
18. Мовсисян Г.Р., Кузьмина Н.Н., Мач Э.С. Оценка структур тазобедренного сустава при ювенильном идиопатическом (хроническом) артрите по данным ультразвуковой томографии. Научно-практич. ревматол., 2004,3, 83-88.
19. Долгополова А.В., Бисярина В.П., Алексеев Л.С. и др. Разработка критериев ранней диагностики ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Вопр. ревматизма, 1979, 4, 3-7.

Поступила 15.08.07

Abstract

S.O. Salugina, N.N. Kuzmina, G.R. Movsisyan, E.S. Fedorov, S.V. Arsenjeva, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, A.A. Baranov

Early arthritis in children – first results of prospective follow up

Objective. To perform a prospective investigation of clinico-laboratory and sonographic picture of juvenile arthritis (JA) onset, to follow up its evolution during the first years of the disease, to prove the program of appropriate treatment.

Material and methods. 128 pts with early JA (61% girls and 39% boys aged 1,5 to 16 years) were included. Disease duration varied from 2 weeks to 6 months. General health, joint status, disease activity, functional class (Steinbroker), systemic and organ disturbances, laboratory activity indices, immunologic parameters (ANF, RF) were assessed. Antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) were evaluated in 38 pts by immunofluorescence method (IFM) with commercial kits “Axis Shild Diagnostics Limited, UK”, antibodies to modified citrullinated vimentin (MCV) were assessed in 60 pts by IFM with commercial kits “Orgentec” (Germany). Pts were examined every 3 months, the main investigations were repeated after 6, 12 and 24 months. Accuracy of the diagnosis was checked at every examination.

Results. Mono- oligoarticular variant of onset was found in 68,6% polyarticular – in 21,4%, systemic – in 10% of pts. Knee and ankle joints were involved first (61% and 24% respectively), later – wrist (13%) and hand joints (17%). Morning stiffness was absent in 85% of pts. 37% of pts had ANF and 13,2% - RF. 10,5% were ACCP positive and 28,3% – MCV positive. Antibodies correlated with polyarticular variant of JA and RF. Reactive arthritis was the preliminary diagnosis in 39% and JRA – in 21% of pts at inclusion. Later Juvenile chronic arthritis was the most frequent diagnosis (73-80%). Disease modifying antirheumatic drugs were prescribed early (before 6 months) in 53% of pts. Exacerbations of the disease appeared in 1/3 of pts, more frequently – in pts with polyarthritis. After 12 months functional class 1 remained in 71,4% of pts.

Conclusion. Stabilization of pathological process or remission can be achieved in most children with early JA. Pts with polyarthritis sometimes need intensification of treatment (administration of biological agents or change of DMARD. Evaluation of ACCP and MCV can be helpful for diagnosis and prognosis of the disease. Questions of diagnosis, terminology and early verification of diagnosis need further discussion.

Key words: *early juvenile arthritis, diagnosis, ACCP, MCV*

АСПЕРГИЛЛЕЗ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Т.М. Решетняк, С.Г. Раденска-Лоповок, К.В. Макаров, Н.В. Середавкина, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Последние пять десятилетий характеризуются увеличением выживаемости больных системной красной волчанкой (СКВ) [1]. Несмотря на это, частота смертельных исходов у больных СКВ в три раза выше по сравнению с общей популяцией [2]. Инфекции продолжают оставаться главной причиной летальности при СКВ [3], как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. При СКВ инфекции ассоциируются с активностью самого заболевания, а также с применением высокой дозы иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов и цитостатиков) [4, 5].

В половине случаев причиной фатальных инфекций при СКВ являются оппортунистические микроорганизмы, среди которых наиболее часто выявляются *Candida albicans* и *Pneumocystis carinii*. Помимо кандидозной инфекции, глубокие микозы при СКВ, ассоциированные с лечением глюкокортикоидами (ГК), могут вызываться другими грибами: *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Nocardia* [6]. Грибковая инфекция *Aspergillus* часто осложняет течение апластической анемии, онкологических заболеваний и посттрансплантационного периода на фоне иммуносупрессивной терапии, но при СКВ встречается довольно редко [7, 8].

Приводим описание случаев инвазивного аспергиллеза и глубокого недифференцированного микоза у больных СКВ.

Случай 1. Больная К, 49 лет, поступила в Институт ревматологии РАМН 17.04.2006г. с жалобами на одышку в покое и при незначительной нагрузке, отеки ног, резкую слабость, невозможность самостоятельного обслуживания из-за резкой слабости, периодически головокружение.

Из анамнеза известно, что в 1988г. был эпизод параорбитального отека при отсутствии изменений в анализах мочи. По месту жительства на основании данных урографии был диагностирован хронический пиелонефрит, по поводу которого пациентка эпизодически принимала растительные и лекарственные уросептики, чувствовала себя удовлетворительно до 2005г. По амбулаторной карте отмечено, что лейкопения ($2,25 \times 10^9$ /л) впервые была зафиксирована в мае 2003г. при обследовании по поводу пиелонефрита. В сентябре 2005г. возникли боли в левой половине грудной клетки, выявлены повыше-

ние СОЭ до 60мм/час, анемия до 80 г/л, лейкопения до $2,0 \times 10^9$. В октябре 2005г. появились отеки кистей, сгибательные контрактуры пальцев рук; сохранялись лейкопения и высокая СОЭ. Исследование пунктата костного мозга исключило наличие онкологической или гематологической патологии. В январе 2006г. появились и в последующем стали нарастать отеки ног, одышка при обычной нагрузке, затем в покое, афтозный стоматит, алоpecia. При госпитализации по месту жительства были выявлены экссудативный плеврит и перикардит, сохранялись анемия и повышенная СОЭ. Дважды проводилась плевральная пункция, парентерально вводились ГК. Диагноз: системная красная волчанка, острого течения, активность 3 степени: нефрит, плеврит, перикардит, артрит, гематологические нарушения (анемия, лейкопения), - выставлен 21.02.2006г. Позже были выявлены LE-клетки, АНФ 1/320.С 01.03.2006г. получала преднизолон 60 мг/сут, проведена пульс-терапия солу-медролом суммарно 1000 мг. Ретроспективно по данным ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей был диагностирован двусторонний илеофemorальный тромбоз, давностью около 3 мес. В конце марта доза преднизолона составила 50 мг/сут, из-за сохранения отеков ног, протеинурии до 3 г/л вновь проводилась пульс-терапия солу-медролом 1000 мг, циклофосфаном в суммарной дозе 800мг. В связи с тяжестью состояния, резистентностью к проводимому лечению пациентка направлена в ГУ Институт ревматологии РАМН для уточнения диагноза и коррекции лечения.

При поступлении состояние больной тяжелое. Отмечалась бледность кожных покровов, анасарка, алоpecia, синдром «обломанных волос» в лобной и височной областях, распространенные подкожные геморрагии размером от 1 см до 10см в диаметре на ногах, руках, животе. Видимые слизистые бледноватые, чистые. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Движения в суставах в полном объеме. Гипотрофия мышц тазового и плечевого поясов. В легких слева дыхание не проводилось ниже 5 ребра, там же - притупление перкуторного звука, справа дыхание ослабленное, выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхания 28/мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, тахикардия 108 уд/мин, систолический шум во всех точках, акцент второго тона на аорте. АД 170/110 мм рт. ст. Язык влажный,

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-615-93-79

обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, равномерно участвовал в акте дыхания, отек подкожно-жировой клетчатки. Гепатомегалия +3 см ниже реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, никтурия. Функция кишечника в норме. Сознание не нарушено: ориентирована в окружающей обстановке, контактна, очаговых и менингеальных симптомов не было.

На основании клинико-лабораторных данных диагноз СКВ был подтвержден. Для оценки характера и степени активности волчаночного нефрита больной 24.04.2006г. была проведена биопсия почки, выявившая диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит (по классификации ВОЗ – диффузный гломерулонефрит IV типа), характерный для СКВ (рис. 1)*. В клубочках выявлялась выраженная пролиферация мезангиальных клеток, пролиферация нефротелия и фибробластов с формированием экстракапиллярных клеточных и фиброзных полулуний. Отдельные клубочки полностью склерозированы. В интерстиции видны скудные лимфоцитарные инфильтраты. Отмечен очаговый склероз интерстиция и умеренная дистрофия нефротелия канальцев. Феномены «проволочных петель» и ядерной патологии отсутствуют. Индекс активности равнялся 12 (общий счет 24) и индекс хронизации 9 (общий счет 12). Результаты динамического исследования крови и мочи больной К. приведены в табл. 1, 2 и 3.

При ЭКГ и ЭхоКГ были выявлены увеличение левых камер сердца, нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу, гипертрофия миокарда левого желудочка, выпот в полости перикарда (от легкой до умеренной степени), значительный выпот в плевральной полости, митральная (+1) и трикуспидальная (+1) регургитации, умеренно выраженная легочная гипертензия.

При УЗИ органов брюшной полости – асцит. Рентгенологическое исследование подтвердило наличие плеврита, преимущественно слева (верхняя граница на уровне 3-4 межреберья), в связи с чем 27.04.2006г. проведена пункция с удалением 1 л плевральной жидкости, анализ которой показал наличие белка 0,72 %₀₀, глюкозы 1 г/л при скудном клеточном составе (лейкоциты 0-1, эритроциты 3-5 в поле зрения).

На третий день пребывания в стационаре из-за тяжести состояния больной поставлен катетер в подключичную вену, через который вводился в течение 3-х последующих дней солу-медрол по 500мг.

Сохранялся субфебрилитет в вечерние часы, поэтому на 3-ий день начато введение антибиотиков (ципрофлоксацин 400мг/сут) в сочетании с микосистом 150мг/сут. Перорально получала 40 мг метипреда/сут, изоптин 240мг/сут, фуросемид. Наличие волчаночного гломерулонефрита с нефро-

тическим синдромом, резистентного к проводимой терапии, явилось показанием к проведению более агрессивной терапии, в связи с чем произведено введение препарата МаБТера по 500мг с интервалом в 10 дней №3 в сочетании с пульс-терапией ГК и циклофосфаном.

После первого введения маБТеры отмечалось значительное улучшение состояния: уменьшилась одышка в покое, больная начала ходить по палате, нормализовалась температура тела, стал положительным диурез (выделила 2 л мочи), который поддерживался ежедневным приемом 40 мг фуросемида, однако после второй инъекции МаБТеры (18.05.2006г.) повысилась температура тела до 38,4° С, несмотря на положительную рентгенологическую динамику со стороны легких. Температура тела снизилась после приема апонила.

Ухудшение состояния больной наступило в ночь на 23.05.2006г., когда появились одышка, непродуктивный кашель, подъем температуры тела до 38°С. Утром пациентка была переведена в реанимационное отделение в связи с развившимся отеком легких, одышкой до 40 дыханий/мин, тахикардией до 140 уд/мин. В легких на фоне ослабленного дыхания выслушивались рассеянные влажные разнокалиберные хрипы, больше справа. В/в введение солу-медрола суммарно 1000 мг, лазикса суммарно 160 мг позволило купировать отек легких. Но вечером 24.05.2006г. состояние вновь ухудшилось, и в 23.00 больную перевели на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Состояние больной расценено как крайне тяжелое в связи с присоединением тотальной двусторонней бронхопневмонии.

Во время пребывания на ИВЛ больная получала метипред внутривенно суммарно 2 г/сут, свежемороженную плазму по 500 – 750 мл в день. Из-за присоединения печеночной недостаточности проводилась внутривенная капельная терапия препаратом гепамерц, а в связи с энцефалопатией – глиптилином. С момента поступления пациентка получала антимиотики (микофлукан 150 мг/сут) и антибиотики широкого спектра действия: ципрофлоксацин, далее роцефин, ванкомицин. Кроме того с 21.05.2006г. больной вводились тиенам 4 г/сут и дифлукан 200 мг/сут внутривенно капельно. В связи с подъемом температуры тела на фоне тиенама и дифлукана с 01.06.2006г. больная была переведена на амикацин 1 г/сут и ципрофлоксацин, сначала 400 мг/сут, через два дня – 800 мг/сут. После выявления на рентгенограмме полостных образований обсуждалась возможность развития пневмоцистной и/или микозной пневмонии, в связи с чем доза ципрофлоксацина была повышена до 800мг/сут, заменен антимиотик. На фоне введения 180-280-460 мг лазикса диурез был положительным (по катетеру). Следует отметить, что при поступлении в клинику Института у больной был выявлен

* Рисунки см. на цветном вкладыше

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНОЙ К. В МАЕ-ИЮНЕ 2006Г.

Таблица 1

дата	25	26	30	31	02	05	06	07	08	09
	май				июнь					
глюкоза, ммоль/л	8,7	6,9	10,3	15,6	9,9	24,2	26,0	25,0	23,8	29,4
креатинин мкмоль/л	222	240,5	213,5	198	234	282	250,1	219	272	271
мочевая кислота, мколь/л	618,3	626	973	983	212	1196	1298	1162	1221	1197
общий белок, г/л	41,5	51,4	49,7	53	52	61,7	63,0	59,3	50,4	55,7
АСТ, Ед/л	1023	969	72,9	32,7	15,7	13,7	6,0	11,5	6,4	14,5
АЛТ, Ед/л	684	406	50,3	33,4	20,1	44,1	33,0	29,7	40,0	86,1
γ-ГТП, ЕД/л	42,7	44,8	116,9	128,5	121,5	185	180,5	212	178	184

ДИНАМИКА ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ БОЛЬНОЙ К.

Таблица 2

дата	Нв*	Нст	эритр**	Лейк***	ПЯ	СЯ	эоз	лимф	мон	тромб****	СОЭ*****
18.04.06	51	15,9	1,83	3,0	8	78	-	13	1	200	48
5.05.6	53	17,2	1,91	2,9	11	63	1	17	8	211	59
18.05.06	67	19,3	2,13	1,2	9	44	1	28	18	265	69
26.05.06	72	19,8	2,20	4,2	35	48	-	5	7	272	80
30.05.06	68	19,0	2,05	6,6	16	75	-	6	3	127	80
31.05.06	54	15,3	1,65	7,3	17	78	-	3	2	98	80
2.06.06	49	13,6	1,44	9,0	12	77	-	8	2	78	80
5.06.06	41	11,2	1,15	7,7	14	81	-	5	0	73	90
6.06.06	52	14,2	1,55	6,6	9	86	-	3	0	78	80
8.06.06	81	23,1	2,61	3,6	13	77	2	4	4	88	65
9.06.06	112	32,6	3,67	1,7	20	57	3	14	3	50	65

* г/л, ** x 10¹², ***x10⁹ ****, мм/час

СУТОЧНАЯ ПРОТЕИНУРИЯ (Г/СУТ) И ДИНАМИКА ОБЩЕГО АНАЛИЗА МОЧИ БОЛЬНОЙ К.

Таблица 3

Число				Объем мочи, мл			белок, г/сут			
24.04.06				1800			5,04			
26.04.06				1200			2,04			
15.05.06				3100			2,25			
Дата	р-я	уд.вес	Белок о/оо	сахар	эритр	лейк	эпит.пл	цил	кетон.тела	
18.04.06	щел	1005	1,5	56ммоль/л	20-25	3-5	умерен	-	-	
16.05.06	кисл	1010	3,6	-	3-4	8-10	немного	3-6	-	
26.05.06	кисл	1015	0,53	-	15-20	15-20	умерен	2-4	-	
30.05.06	кисл	1015	0,9	-	10-15	4-7	умерен	2-3	-	
31.05.06	кисл	1015	1,3	6ммоль/л	10-15	3-5	умерен	5-7	1,5ммоль/л	
2.06.06	кисл	1015	0,02	6ммоль/л	2-3	4-7	немного	4-6	1,5	
5.06.06	кисл	1015	1,5	56ммоль/л	2-4	3-8	незнач	2-5	0,5	
6.06.06	кисл	1015	0,85	56ммоль/л	5-7	3-5	умерен	2-3	1,5	
7.06.06	кисл	1015	3,4	56ммол/л	10-15	3-5	умерен	2-4	0,5	

стероидный диабет, из-за которого получала актрапид, доза которого регулировалась в зависимости от уровня сахара в крови. С 06.06.2006г. уровень сахара в крови нарастал до 23- 25 ммоль/л, а 08.06.2006г. превысил 33 ммоль/л. Отмечались гипокалиемия и нарастание гипернатриемии. Состояние расценивалось как крайне тяжелое из-за присоединения ДВС-синдрома и кетоацидоза. Введение актрапида (по инфузому) 180 Ед в течение 12 час с 08.06.2006г. на 09.06.2006г. не привело к снижению сахара крови. Утром 09.06.2006 г. , несмотря на интенсивную тера-

пию, развилась асистолия. Проведенные реанимационные мероприятия, включавшие непрямой массаж сердца, в/в введение 10% раствора хлорида кальция, адреналина струйно, оказались неэффективными.

Причиной смерти послужило развитие комы 3, полиорганной недостаточности, отека мозга, острой почечной недостаточности, кетоацидоза (гипергликемия, инсулинорезистентность, гипернатриемия, гипокалиемия), легочно-сердечной недостаточности , альвеолярного отека легких, панкреонекроза.

Заключение патологоанатома: у больной с системной красной волчанкой острого течения, активностью 3 ст.: диффузным мезангиопролиферативным гломерулонефритом с нефротическим синдромом, пневмонитом, экссудативным полисерозитом, панкардитом, гематологическими, трофическими и иммунологическими нарушениями, АНФ (+), вероятным антифосфолипидным синдромом, состоянием после двустороннего илеофemorального тромбоза, — основное заболевание осложнилось двусторонней абсцедирующей пневмонией, ДН 3, инфарктной пневмонией; стероидным сахарным диабетом, впервые выявленным, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания: тромбеморрагической стадией, тромбозом ствола легочной артерии, почечно-печеночной недостаточностью смешанного генеза, артериальной гипертензией.

Макроскопически в левой плевральной полости обнаружено 600 мл прозрачной розовой жидкости. Ткань легких имела мягкоэластическую консистенцию, поверхность разреза была пестрая в верхних отделах, а в нижних — темно-красного цвета. Обнаружены белесоватые плотные очаги в средней доле правого легкого 0,4х0,4 см, в левой доле левого легкого, а также субплеврально размером 2,0х0,8 см и 1,0х0,5 см. Субплеврально в верхней доле левого легкого располагалась полость размером 2,0х2,0 см с дренирующим бронхом. Поверхность полости покрыта белесоватым зернистым налетом, аналогичным обнаруженному в мягкой мозговой оболочке (рис.2а). Все очаги зернистые, умеренно крошащиеся. Микроскопически в легких отмечены на фоне выраженного полнокровия очаги эмфиземы, которые чередовались с очагами ателектазов и отека. На многих участках легочной ткани и плевры имелись скопления спор округлой и слегка вытянутой формы, а также множество мицелиев септовидной формы, расположенных радиально (рис.3). При PAS-реакции описанные структуры окрашивались в малиновый цвет (рис.2б). Данная микроскопическая картина соответствовала по своей морфологической характеристике спорам, мицелиям и друзам аспергилл. Окраска по Грам-Вейгерту на бактерии была отрицательная.

При макроскопическом исследовании мозга выявлялись признаки отека: мягкая мозговая оболочка тусклая, бледно-серого цвета с наличием белесоватых наложений зернистой консистенции на протяжении от лобной до затылочной областей обоих полушарий (шириной по 1,5–2,0 см с каждой стороны). Гистологически: оболочки и вещество мозга полнокровны. В мягких мозговых оболочках обнаружены поля из грибковых спор и мицелиев (рис. 4).

Поджелудочная железа была дряблой консистенции с очагами уплотнения 1,5х1,5 см. В ней выявлялись массивные очаги некроза паренхимы, склероза

стромы и лишь единичные островки Лангерганса. Ткань печени — плотноэластической консистенции, поверхность разреза имела вид «мускатного ореха». В ней на фоне хронического венозного полнокровия выявлены скопления грибковых спор в синусоидах. В ткани селезенки отмечалось выраженное полнокровие красной пульпы, гипоплазия белой пульпы и периаартериальный склероз, характеризующий феномен «луковичной шелухи». Споры и мицелии выявлены как в поджелудочной железе, так и в селезенке.

Таким образом, диагноз СКВ был подтвержден при патоморфологическом исследовании органов. Особенностью случая явилось обнаружение спор округлой и вытянутой формы, множества мицелиев септовидной формы, расположенных радиально, что соответствовало спорам, мицелиям и друзам аспергилл. Скопления грибковых спор были выявлены в легких, плевре, почках (рис. 2,3), миокарде, эндокарде, мозговых оболочках (рис. 4), печени, селезенке, поджелудочной железе, что свидетельствовало о диссеминированном аспергиллезе у больной СКВ.

Случай 2. Больная Ш., 23 лет поступила в клинику Института ревматологии РАМН 06.12. 2002г. Заболела весной 2002г. в возрасте 22 лет, когда на фоне лихорадки до 39° С развился артрит лучезапястных суставов с последующим присоединением артритов кистей, стоп, коленных и плечевых суставов, что послужило основанием для диагностики ревматоидного артрита (РА) (по месту жительства). Проводилась терапия антибиотиками и дексаметазоном внутривенно (доза неизвестна). Впервые поступила в Институт ревматологии РАМН через 2 мес от начала болезни. Сохранялась картина полиартрита. При обследовании выявлены анемия (Hb 90 г/л), РФ 1/160, АНФ 1/80, следовая протеинурия, лейкоцитурия (10 в поле зрения). Симптоматика вновь была расценена как проявления РА. Пролечена НПВП, дексаметазоном суммарно 750 мг в/в капельно с положительным эффектом; в качестве базисной противовоспалительной терапии назначен метотрексат (MTX) 7,5 мг/нед. Однако после двух приемов MTX была зарегистрирована (амбулаторно) лейкопения до $2,2 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем препарат был отменен. Сульфасалазин в дозе 2,0г/сут 2 нед приема вызвал крапивницу и также был отменен. Начата терапия преднизолоном по 10 мг/сут, с быстрым снижением дозы и полной полной ГК через 3 мес.

Осенью 2002г. больная отметила нарастающую общую слабость, одышку при обычной физической нагрузке, кашель, боль в грудной клетке при перемене положения тела, сонливость. Выявлена протеинурия до 3,3г в разовой порции мочи. Повторно госпитализирована в Институт ревматологии РАМН.

При поступлении: бледность кожных покро-

менному улучшению состояния больной, исчезновению отеков голеней и асцита. Однако на 5-й день после сеансов ультрафильтрации появились жалобы на неприятные ощущения в эпигастральной области, тошноту. При ЭГДС выявлено прободение стенки желудка, в связи с чем по экстренным показаниям была произведена лапаротомия. Во время операции выявлена флегмона желудка с гнойным расплавлением дна желудка, малого сальника и верхнего полюса селезенки. Было произведено иссечение стенки желудка, удаление сальника и селезенки. Но больная скончалась на третий день после операции из-за внутреннего кровотечения.

Аутопсия не проводилась. Исследован гистологически лишь операционный материал, в котором на фоне массивного тканевого детрита выявлялись множество спор и большое количество нитевидных мицелиев грибов, окрашивающихся PAS-реакцией в малиново-розовый цвет (рис.5, 6). В связи с гибелью тканей, обнаружение характерных структур, которые могли бы способствовать идентификации микоза, не представлялось возможным.

Таким образом, диагноз высокоактивной СКВ острого течения был достоверным, доказанным характерной клинико-иммунологической картиной, включающей критерии этого заболевания, и данными биопсии почки. Как конкурирующее заболевание у пациентки развился глубокий микоз с поражением желудка и гнойным расплавлением его дна, а также близлежащих органов – селезенки и сальника. Общая длительность болезни от начала до летального исхода составила менее одного года.

Обсуждение

Аспергиллез относится к сапрофитным нитевидным грибам, широко распространенным в окружающей среде. Ингаляция спор аспергилл или других кандид может приводить к различным клиническим проявлениям, но чаще – к поражению легких (90%). Заражение аспергиллезом зависит от иммунологического статуса больного [9]. Во всех случаях, приведенных в литературе, факторами риска развития аспергиллеза были нейтропения, снижение уровня CD4, иммуносупрессивная терапия, состояние после трансплантации органов, а также длительная терапия антибиотиками. Имеется описание аспергиллеза, выявленного у больной с туберкулезом при микологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа, получавшей дополнительно антибиотики из-за ларингоbronхита [10]. Полостные образования в легких как следствие инвазии грибковыми мицеллами были обнаружены у больной СКВ и туберкулезом. Диагноз был подтвержден при компьютерной томографии легких и гистологическом исследовании [11].

Инвазивная грибковая инфекция, включающая аспергиллез, ассоциируется с высокой смертностью. Семилетние наблюдения тяжелых больных

реанимационного отделения, находившихся на интубации, позволили выявить *Aspergillus* в смывах из нижнего респираторного тракта в 172 случаях (6,8 на 1000 поступлений). В 48,3% из них был диагностирован инвазивный легочный аспергиллез (у 17 – достоверный и у 68 вероятный), у 51,7 % больных наличие *Aspergillus* расценивалось как колонизация. Подчеркнуто, что 60% пациентов не имели никаких факторов риска присоединения грибковой инфекции (нейтропения, злокачественные болезни кроветворных органов или трансплантация органов). Типичные рентгенографические признаки выявлялись лишь у 5% больных. В 26 случаях проведение гистологического исследования (в 10 случаях предсмертная биопсия легких и в 16 случаях – аутопсия) позволило подтвердить диагноз аспергиллеза [9].

B.Voes и соавт.[12] приводят результаты анализа 26 случаев аспергиллеза центральной нервной системы (ЦНС), в 4-х из которых до развития микоза проводилась иммуносупрессивная терапия, в том числе по поводу СКВ. Исследование спинномозговой жидкости во всех случаях не имело диагностической ценности. Компьютерная томография и МРТ мозга выявляли очаги пониженной плотности или геморрагические инфаркты, множественные очаги некроза, которые обнаруживались на всем протяжении мозга при аутопсии. Микроскопически выявлена инвазия *Aspergillus* в стенки сосудов. Авторами отмечена неэффективность терапии амфотерицином В как с, так и без флуцитозина. Описывается развитие аспергиллезного менингита у больного СКВ 39 лет, получавшего иммуносупрессивную терапию. При жизни у пациента не удалось идентифицировать инфекционный агент как причину упорного нейтрофильного менингита [13].

Приведенные наблюдения подчеркивают не только необходимость осторожности в отношении грибковой инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные препараты, но и сложность прижизненной диагностики, а также трудности терапии присоединяющихся грибковых инфекций, которые часто бывают смешанными. Уникальный в своем роде случай успешного лечения множественного аспергиллезного абсцесса мозга у больной СКВ приводят японские исследователи [14]. У 15-летней пациентки через 6 мес после успешного лечения волчаночного нефрита развился абсцесс легких, по поводу чего она получала перорально флуцитозин и в/в миконазол. Через 2 мес было выявлено множественное абсцедирование мозга. Интрацеребральное введение миконазола оказалось неэффективным. Абсцесс правой лобной доли был удален хирургически с последующим введением миконазола внутрь желудочков через Оттаву резервуар в течение месяца. *Aspergillus* был идентифицирован в тканях удаленного абсцесса. Контрольная краниотомия, выполненная через 16 мес после первого хирургического вмешательства,

подтвердила полное удаление и отсутствие рецидивирования абсцесса мозга.

Аутопсийный материал ткани мозга 243 умерших был исследован гистологически для идентификации церебрального микоза [15]. В 7 случаях обнаружен церебральный микоз: у 5 больных с гематологическими заболеваниями, у 1 – с СКВ и еще у 1 – с инфарктом миокарда и сопутствующим тромбозом глубоких вен голени. Среди церебральных микозов в 1 случае выявили сочетание аспергиллеза и кандидоза, в других – аспергиллез (2 случая), микормикоз (2 случая), кандидоз (1 случай) и криптококкоз (1 случай). Только у 1 больного криптококкоз был верифицирован при жизни. Авторы отметили, что каждый вид церебрального микоза имел характерную гистологическую картину: геморрагические, некротические изменения – при аспергиллезе и микормикозе; разбросанные на близком расстоянии друг от друга абсцессы или гранулематозные образования – при кандидозе; студенистые повреждения мягкой мозговой оболочки – при криптококкозе. Выраженная лимфопения отмечена в шести из 7 вышеприведенных случаев. Данные авторов убедительно указывают на необходимость исключения глубоких микозов у больных с системными заболеваниями при появлении у последних неврологической симптоматики.

A.Katz. и соавт. [4] описывают 3 собственных наблюдения аспергиллеза у больных СКВ и анализируют 23 подобных случая, приведенных в литературе. В частности, авторы описывают больного СКВ мальчика 16 лет, у которого на фоне лихорадки, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии с повышением аминотрансфераз, панцитопении, иммунологических нарушений через 3 дня после поступления в клинику развился эпилептический приступ, еще через 2 дня – острая дыхательная и почечная недостаточность. На рентгенограмме легких были обнаружены диффузные инфильтраты. Из крови в первые дни высевался *Staphylococcus aureus*, спинномозговая жидкость была стерильна; в последующем из мокроты был высеян *Candida tropicalis*. Несмотря на терапию ГК, циклофосфамидом, антибиотиками широкого спектра, амфотерицином В, больной скончался на 4-день после перевода на искусственную вентиляцию легких. На аутопсии был выявлен диссеминированный аспергиллез многих органов, включая спинной и головной мозг, плевру, легкие, щитовидную железу, миокард, эпикард, митральные створки, желудочно-кишечный тракт, почки и большинство сосудов.

У другой больной СКВ, которая перенесла операцию трансплантации материнской почки, был выявлен аспергиллез уретры и малого таза. Возобновлен гемодиализ, антимикотические препараты не назначались. Состояние не ухудшилось. Пациентка скончалась через 10 лет после этого эпизода от субарохноидального кровоизлияния.

Третьим пациентом был мужчина 25 лет ,страдавший СКВ в течение 7 лет, но последние 5 лет находившийся в ремиссии. Нефрит с нефротическим синдромом, диффузные эритематозные высыпания на коже, иммунологические и гематологические нарушения возникли после фарингита, по поводу которого больной получал пенициллин. Через месяц после интенсивной терапии ГК, на фоне временного улучшения состояния, у больного развилась кома, появились множественные некротические язвы кожи, признаки ДВС-синдрома и острого респираторного дистресс- синдрома взрослых. Из крови высевалась *Pseudomonas aeruginosa*, а в культуре из дренажа легких обнаружены *Candida* и *Acinetobacter*. На аутопсии был подтвержден диагноз СКВ и выявлен диссеминированный аспергиллез с множественными абсцессами в миокарде, щитовидной железе, легких и почках.

В представленном авторами анализе летальность при СКВ, осложненном аспергиллезом, достигала 95% ,и в большинстве случаев диагноз микоза был выставлен только на аутопсии. Терапия амфотерицином В ,как и его сочетание с флуороцитозином или с итраконазолом, как правило, были неэффективны. При лимитированных грибковых поражениях (синуситах, очаговой пневмонии или дисците позвоночника) хирургическое вмешательство с последующей специфической терапией (итраконазол) позволили улучшить выживаемость больных.

Сложность диагноза и лечения инвазивного аспергиллеза заключается еще и в полиорганном характере поражения, которое может стать «маской» обострения СКВ. Вориканазол (вифенд) в настоящее время зарекомендовал себя как наиболее эффективный противогрибковый препарат по

сравнению с флуконазолом и амфотерицином В. Представленный нами первый случай демонстрировал развитие поражения аспергиллезом многих жизненно важных органов у больной с выраженными клиническими и морфологическими признаками активной СКВ. В то же время следует отметить тенденцию к «сворачиванию» нефрита и нефротического синдрома после первых двух инъекций генно-инженерного биологического агента МабТеры. Определить время инфицирования больной *Aspergillus* не представляется возможным, хотя очевидно, что проявившееся через месяц после поступления в клинику резкое ухудшение состояния с нарастающей легочной и мозговой симптоматикой было обусловлено аспергиллезом.

Во втором случае у больной с ранней СКВ не удалось идентифицировать вид глубокого микоза, поразившего стенку желудка, селезенку и сальник. Только после обнаружения при гистологическом исследовании характерных признаков грибкового поражения удаленных органов брюшной полости стала понятна причина резистентности такого нечастого для СКВ симптома , как асцит, сохранявшегося несмотря на уменьшение клинико-лабораторных проявлений волчаночного нефрита с нефротическим синдромом.

Приведенные нами случаи указывают на необходимость осуществления широких диагностических мероприятий для идентификации оппортунистической инфекции , включая микозную, и проведения —при наличии показаний- более активной современной противогрибковой терапии больных СКВ, получающих высокие дозы иммуносупрессивных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gladman D.D., Hussain F., Ibanez D., Urowitz M.B. The nature and outcome of infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2002, 11, 234-239

2. Urowitz M.B., Gladman D.D., Abu-Shakra M., Farewell V.T. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. Improved survival over 24 years. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1061-1065

3. Iliopoulos A.G., Tsokos G.C. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1996, 25, 318-336

4. Katz A., Ehrenfeld M., Livneh A. et al. Aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1996, 26, 635-640

5. Trager J., Ward M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2001, 13, 345-351

6. Hellmann D., Petri M., Whiting-O'keefe Q. Fatal

infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine*, 1987, 66, 341-348

7. Weinberger M., Elattar I., Marshall D. et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death. *Medicine*, 1992, 71, 24-43

8. Bodey G.P., Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, 8, 413-437

9. Vandewoude K.H., Blot S.I., depuydt P. et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Critical Care*, 2006, 10, R31 (doi:10.1186/cc4823)

10. Kaminski J., Zielinska-Les I., Kozielski J. Invasive pulmonary aspergillosis as a complication of prolonged antibiotic therapy. *QJM*, 2005, 98 (6), 451-456

11. Kocakoc E., Ozgocmen S., Kiris A. et al. An overwhelming pulmonary fungus ball in a systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2005,

- 11(3), 242-246
12. Boes B., Bashir R., Boes C. et al. Central nervous system aspergillosis. Analysis of 26 patients. J.Neuroimaging, 1994, 4(3), 123-129
13. Lammens M., Robberecht W, Waer M. et al. Purulent meningitis due to aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin.Neurol. Neurosurg., 1992,94,(1), 39-43
14. Sugawara A., Ebina K., Hirano T. et al. Multiple aspegillus brain abscess complicated with systemic lupus erythematosus – case report. Neurol. Med. Chir., 1991,13, 986-990
15. Abe F., Nakamura N., Ommura Y. A pathological study on cerebral mycosis. No To Shinkei. ,1982, 12, 1169-1174

Поступила 15.08.07

ВОПРОСЫ МЕТОДОЛОГИИ

ВАЛИДАЦИЯ ИНДЕКСА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТА РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (PAS)

*В.Н.Амирджанова, О.М.Фоломеева, Ш.Эрдес
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Цель: Исследовать психометрические свойства индекса Patient Activity Scale (PAS) и возможности его применения для оценки функциональной активности пациента и эффективности терапии у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Оценка валидности PAS проведена на 454 больных достоверным РА, преимущественно жен. (85,2%), ср. возраст $51,3 \pm 11,3$ лет, длительность заболевания $9,1 \pm 8,5$ лет, 59,7% серопозитивных по ревматоидному фактору, большинство больных имели умеренную и высокую воспалительную активность заболевания (95,6%), II и III рентгенологические стадии (44,7% и 27,8% соответственно), II (53,5%) и III (31,8%) функциональный класс. Конструктивная валидность индекса определялась путем расчета коэффициентов корреляций с «внешними критериями». Чувствительность оценивалась по критериям ACR у 285 больных через 6 мес проведения стандартной терапии. Надежность (воспроизводимость и внутреннее постоянство) оценивалась у 92 больных через 3 дня после поступления пациентов в стационар.

Результаты. Оценка надежности индекса PAS тест-ретест анализом не выявила различий между первичной и повторной оценками пациентов, состояние которых не изменилось через 3 дня наблюдения ($5,07 \pm 1,27$ балла и $5,17 \pm 1,34$ балла соответственно, $p=0,45$). Внутрикласовый коэффициент Кронбаха альфа был равен 0,95 ($p < 0,000001$). При оценке конструктивной валидности выявлены умеренные взаимосвязи PAS с показателями воспалительной активности заболевания: длительностью утренней скованности ($r=0,33, p < 0,0000001$), активностью заболевания по DAS28 ($r=0,46, p < 0,001$), числом болезненных ($r = 0,39, p < 0,000000$) и воспаленных ($r = 0,28, p < 0,0002$) суставов и слабые с показателями СОЭ и рентгенологической стадией заболевания ($r=0,17, p < 0,0001$). Корреляционные взаимосвязи индекса PAS с показателями КЖ, оцененными по всем шкалам общего опросника КЖ SF-36, имели значения от $-0,37$ до $-0,58$. При оценке чувствительности индекса к изменениям показано, что изменения PAS более чем на 0,22 балла соответствуют как минимум 20% улучшению состояния здоровья по критериям ACR.

Заключение. Индекс PAS является надежным, валидным и чувствительным инструментом самооценки пациентом функционального состояния и может быть использован для динамической оценки больных в амбулаторной клинической практике и оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: функциональная активность, ревматоидный артрит

Вопросы оценки воспалительной активности ревматоидного артрита (РА) и функционального состояния больных продолжают находиться в центре внимания ревматологов. Клиническая картина РА многообразна и изменчива в зависимости от

периодов обострений либо ремиссий и включает в себя большое число различных симптомов. По мере развития болезни выраженность и удельная значимость каждого из них может существенно меняться. Для суждения о степени воспалительной активности РА всегда используется сочетание нескольких признаков, характеризующих различные стороны патологического процесса [1].

Воспалительная активность заболевания, оце-

ненная врачом по индексу DAS [2], является важнейшим компонентом для суждения о состоянии здоровья пациента РА. Однако в реальной клинической практике она довольно сложна из-за большого числа входящих в него параметров, включающих подсчет числа болезненных и воспаленных суставов, лабораторных тестов (СОЭ или СРБ) и необходимости математической обработки результатов. Недавно разработанный Ю.А. Олюниным упрощенный показатель воспалительной активности (ПВА) [3], включающий подсчет воспаленных суставов, оценку общего состояния здоровья пациентом и СОЭ, оказался близок по своим основным характеристикам к DAS28. Тем не менее результаты оценки воспалительной активности болезни любым из этих методов нередко не совпадают при исследовании одного и того же пациента разными врачами, а активность заболевания не всегда отражает общее состояние здоровья больного, его функциональный статус, выраженность болевого синдрома и качество жизни (КЖ). Поэтому оценка функциональной активности больного важна не менее, чем оценка его воспалительной активности.

Функциональное состояние больных РА в отечественной классификации определяется степенью функциональной недостаточности суставов (ФН) от 0 до III и зависит от возможности больного выполнять свои профессиональные обязанности. Определенная таким образом степень ФН больного РА по сути является зеркальным отражением устанавливаемых медико-социальной экспертизой групп инвалидности. Однако само понятие ФН несколько шире, чем группа инвалидности.

Американской коллегией ревматологов (ACR) приняты другие критерии оценки функционального состояния больных РА, в основу которых положен принцип разделения больных на 4 функциональных класса (ФК) от I до IV в зависимости от качественной оценки каждой из 3-х важнейших сторон жизнедеятельности человека: самообслуживание, профессиональная и непрофессиональная деятельность. Критерии являются достаточно простыми, но не дают количественной оценки, поэтому не могут быть использованы в качестве «конечных точек» при краткосрочных исследованиях пациентов в динамике и при оценке эффективности терапии.

В связи с этим исследователи пытались найти иные подходы для получения количественного показателя, который был бы способен отражать функциональную активность больных РА и их КЖ.

В связи с этим неизбежно вставал вопрос о выборе наиболее значимых показателей, которые важны для определения функциональной активности больных РА и которые пациент может оценить самостоятельно. Для такой оценки могут быть использованы показатели, оцениваемые с применением валидных опросников и визуальных ана-

логовых шкал (ВАШ): опросники и шкалы легко самостоятельно заполняются больными, подсчет значений не занимает много времени, а результаты не зависят от оценки врачей и могут быть легко интерпретированы как на индивидуальном уровне, так и в клинических исследованиях при динамическом наблюдении за пациентами.

В последние годы в клинических исследованиях было показано, что наиболее значимыми субъективными показателями, высоко коррелирующими с воспалительной активностью заболевания, оцененной по критериям ACR[13], являются:

1) индекс, полученный при расчете специфического опросника оценки качества жизни (КЖ) Health Assessment Questionnaire (HAQ) [4],

2) оценка общего состояния пациентом по ВАШ

3) оценка боли пациентом по ВАШ

Оказалось, что эти 3 параметра, являясь частью ACR – критериев эффективности терапии при РА, сами по себе могут выполнять функцию оценки состояния здоровья пациента, активности заболевания и критериев улучшения при РА, так же как и полные ACR-критерии [5]. Поэтому именно они были выбраны в качестве важнейших компонентов для самостоятельной оценки функциональной активности пациентом, и на их основе была разработана шкала активности заболевания пациентом **Patient Activity Scale (PAS)** [6]. В более широком смысле PAS представляет собой комплексную самооценку восприятия болезни пациентом РА с точки зрения его функциональной, а не воспалительной активности, в отличие от DAS. Поэтому в дальнейшем аббревиатура PAS будет трактоваться нами как *функциональная* активность пациента.

Несмотря на то, что каждый компонент PAS в отдельности коррелирует с ACR- критериями улучшения [7], объединение их в формулу требует дополнительной оценки надежности, чувствительности и конструктивной валидности итогового индекса. Данное требование особенно актуально для российской ревматологии, поскольку в отечественных исследованиях индекс PAS применяется впервые. В связи с этим целью данной работы было исследование психометрических свойств индекса PAS и возможности его применения для оценки эффективности терапии у больных РА.

Материал и методы

Значения индекса PAS рассчитывались по формуле [6]:

$$PAS = \frac{HAQ \times 3,33 + (ВАШ \text{ боли} + ВАШ \text{ общего состояния здоровья пациента})}{3}$$

где PAS – индекс функциональной активности
HAQ- индекс нарушения жизнедеятельности
ВАШ – визуальные аналоговые шкалы боли и общего состояния здоровья пациента (см)

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ОЦЕНКИ НАДЕЖНОСТИ ИНДЕКСА PAS

Параметры	Первичное тестирование	Повторное тестирование
Количество больных (n), чел.	92	38
Пол : м /ж (n), чел. %	15/77 16,3/ 83,7	4/34 10,5/89,5
Возраст, годы (M±SD)	52,7 ± 14,6*	53,3 ± 13,1
Длительность заболевания, годы (M±SD)	7,1 ± 6,9**	9,12 ± 7, 78
Рентгенологическая стадия (%)		
I	2,8	2,6
II	38,9	39,5
III	34,5	34,2
IV	23,8	23,7
Положительный РФ (%)	69,5	68,4
Активность по DAS 28 (%):		
Низкая	15,2	18,4
Умеренная	58,7	52,6
Высокая	26,1	28,9

*p= 0,61, **p=0,97

ные показатели: длительность утренней скованности, число болезненных и воспаленных суставов, уровень СОЭ, показатель активности DAS28, ВАШ боли и оценка состояния здоровья пациентом (СЗП) по ВАШ, НАQ, длительность заболевания, рентгенологическая стадия, функциональный класс, возраст, а также показатели КЖ, оцененные по общему опроснику – SF-36 [15].

Выявлены умеренные взаимосвязи PAS с показателями воспалительной активности заболевания: длительностью утренней скованности (r = 0,33, p< 0,0000001), активностью по DAS28 (r=0,46, p<0,001), числом болезненных (r = 0,39, p< 0,000000) и воспаленных (r = 0,28, p< 0,0002) суставов и слабые с показателями СОЭ (r = 0,17, p<0,0001). Слабые корреляционные связи также отмечались с рентгенологической стадией заболевания (r = 0,25, p< 0,0002), возрастом больных (r = 0,12, p< 0,01), функциональным классом (r = 0,31, p< 0,0001). Показатели СЗП (r = 0,49, p< 0,000001) имели умеренные взаимосвязи с индексом PAS. Коэффициенты корреляции индекса PAS с индексом НАQ (r=0,78, p<0,000001) и ВАШ боли (r=0,78, p<0,000001) были самыми высокими, поскольку они составляли его основу. Таким образом, индекс PAS отражал возможность выполнения пациентами действий в повседневной жизни и выраженность болевого синдрома, т.е. основные параметры, входящие в определение КЖ, а оценка пациентом своего общего состояния дополняла общую картину и зависела как от его физического, так и от психологического состояния здоровья.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ (N =454)

Параметры	Число пациентов (%)
Жен. Муж.	387 (85,2%) 67 (14,8%)
Возраст (M±σ), лет	51,25 ± 11,32
Длительность заболевания (M±σ), лет	9,14 ± 8,5
Серопозитивные по РФ	271 (59,7 %)
Внесуставные проявления болезни	82 (18,1%)
Степень активности по DAS 28 низкая (DAS 28 < 3,2) умеренная (3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1) высокая (DAS 28> 5,1)	20 (4,4%) 159 (35,0%) 275 (60,6%)
Рентгенологическая стадия	
I	40 (8,8 %)
II	203 (44,7%)
III	126 (27,8%)
IV	85 (18,7%)
Функциональный класс (ACR)	
I	46 (10,1%)
II	243 (53,5%)
III	144 (31,8%)
IV	21 (4,6%)

На рис. 1 представлены распределения показателей СЗП, ВАШ боли и НАQ, а также корреляционные связи этих показателей с индексом PAS, которые демонстрируют выраженные взаимосвязи PAS с ВАШ боли и НАQ и умеренные с СЗП.

Для определения *соответствия* показателей воспалительной активности болезни, оцененной врачом по индексу DAS28 , результатам PAS были рассчитаны его значения при низкой, средней и высокой активности заболевания по критериям EULAR.

Представленное ниже распределение показателей индексов DAS28 и PAS было нормальным, поэтому в дальнейших расчетах использовались параметрические методы анализа (рис.2).

Несмотря на то, что средние значения индекса PAS увеличивались параллельно с увеличением воспалительной активности болезни (табл. 3) ,что свидетельствовало об ухудшении функциональной активности пациентов при усилении воспаления, индекс PAS не полностью отражал градации степеней активности РА, имея большой разброс минимальных и максимальных значений. Т.е. при высокой активности заболевания (DAS28>5,1) у некоторых пациентов оставались минимальные функциональные ограничения (низкий индекс PAS от 1,8 балла) и наоборот, в отдельных случаях при низкой воспалительной активности (DAS28<3,2) могли быть значительные нарушения функциональной активности (индекс PAS до 6,4 баллов).

Коэффициенты корреляции индекса PAS с показателями КЖ, оцененными по шкалам общего опросника SF-36: физического функционирования

Рисунок 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ИНДЕКСА PAS С СЗП, ВАШ БОЛИ И НАQ

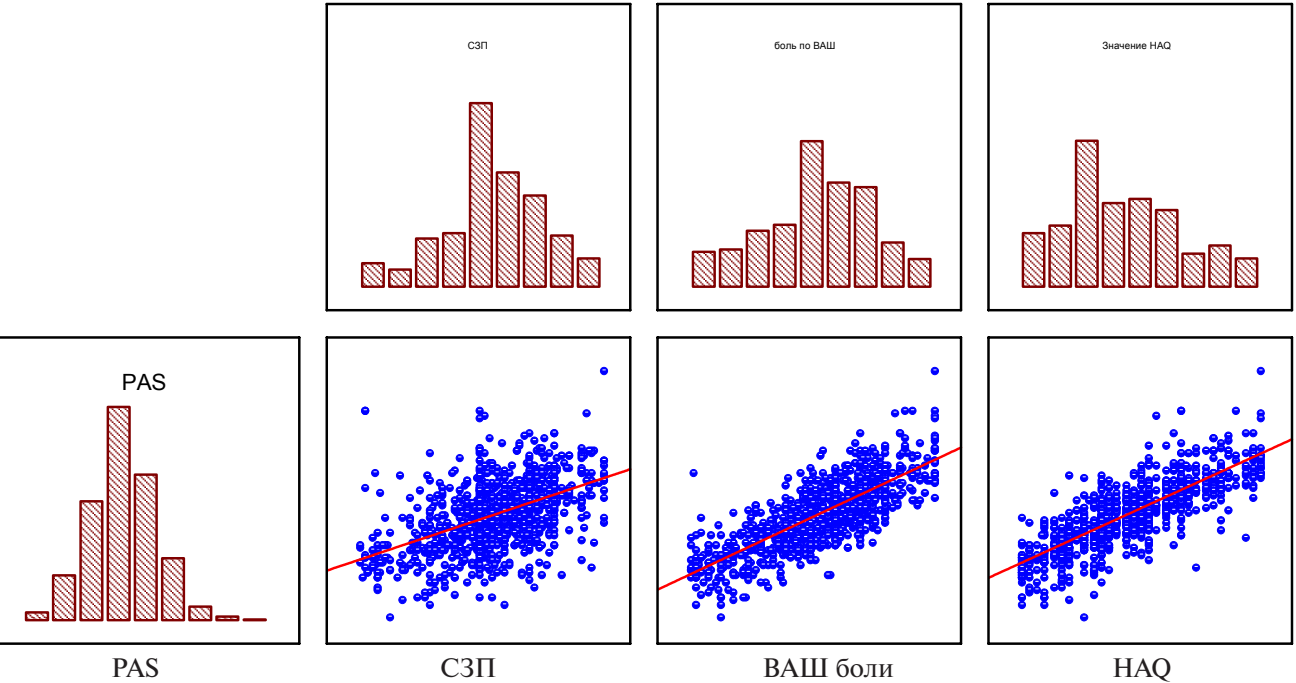
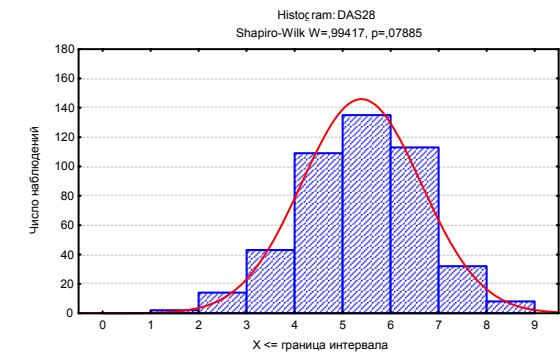


Рисунок 2.

ГИСТОГРАММЫ НОРМАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ DAS28 И PAS У ПАЦИЕНТОВ РА (N= 454)

DAS 28



PAS

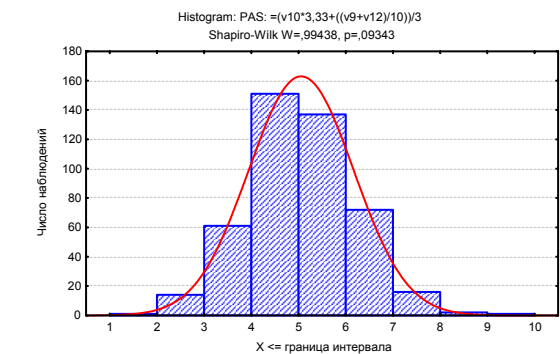


Таблица 3

СРЕДНИЕ, МИНИМАЛЬНЫЕ И МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА PAS В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНЕЙ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (N=454)

DAS28	PAS		
	n	M±σ	Min-Max
<3,2	20	4,0±1,2	2,3-6,4
3,2-5,1	160	4,7±1,1	2,4-8,5
>5,1	274	5,3±1,0	1,8-9,9

($r = -0,58$), ролевого физического функционирования

($r = -0,41$), шкалой боли ($r = -0,62$), жизнеспособности ($r = -0,50$), социального функционирования ($r = -0,45$), общего здоровья ($r = -0,38$), ролевого эмоционального функционирования ($r = -0,39$), психического здоровья ($r = -0,38$), суммарных значений физического ($r = -0,57$) и психического здоровья пациентов ($r = -0,37$) (для всех значений шкал $p < 0,000001$) могли дополнительно свидетельствовать о том, что индекс PAS был взаимосвязан с КЖ больных РА и по сути являлся одним из инструментов ее оценки.

Таким образом, индекс PAS измерял то, для чего он был создан: количественно определял функциональную активность больных РА, был взаимосвязан с выраженностью болевого синдрома и оценкой СЗП, имел умеренные коэффициенты корреляции с основными клиническими характеристиками и показателями КЖ, что может свидетельствовать в целом о его хорошей конструктивной валидности.

5.3.Определение чувствительность индекса PAS .

Оценка чувствительности проводилась у 258

из 454 больных РА, включенных в исследование МИРАЖ через 6 месяцев на фоне проведения терапии. Определялась способность индекса реагировать на изменения в состоянии здоровья больных РА в динамике.

Для определения чувствительности индекса PAS проанализированы его изменения у больных, имеющих разные степени улучшения состояния здоровья в сравнении с группой пациентов, не ответивших на терапию по критериям ACR.

В зависимости от ответа на терапию по критериям ACR через 6 месяцев наблюдения больные были разделены на несколько групп:

I группа включала 108 пациентов, у которых существенного улучшения состояния здоровья отмечено не было, II – 59 пациентов с 20% улучшением состояния здоровья, III – 54 пациента с 30% улучшением, IV- 21 пациент с 50% улучшением, V – 16 пациентов с 70% улучшением.

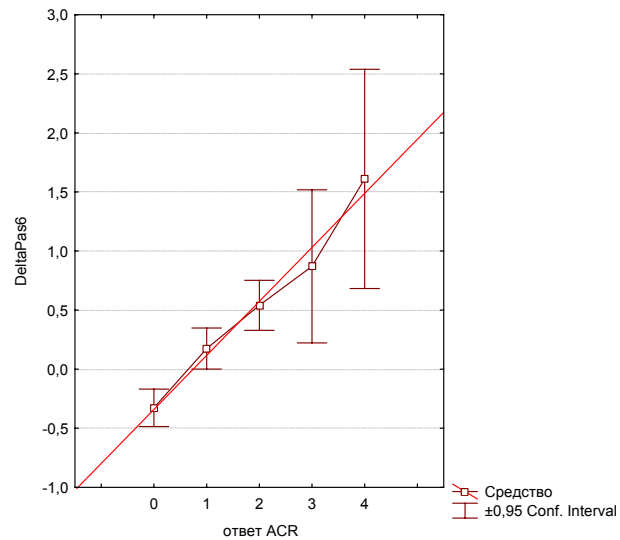
Через 6 месяцев наблюдения 58,1% пациентов РА имели как минимум 20% улучшение состояния здоровья по критериям ACR. Различия в функциональной активности пациентов определялись размером величины эффекта. В табл. 4 представлены значения PAS в динамике и 95% доверительные интервалы (ДИ), из которой следует, что у пациентов I группы по критериям ACR не было достигнуто 20% улучшения состояния здоровья.

Различия PAS между первичной и повторной оценками имели отрицательное значение (-0,33) в связи с наличием в этой группе больных, имеющих к 6 месяцу терапии ухудшение функциональной активности. Величина эффекта имела также отрицательное значение (-0,27).

мального порога чувствительности 0,2, т.е. реально-значимого улучшения функциональной активности достигнуто не было, и большинством больных 20% улучшение клинического состояния не было воспринято как улучшение их функциональной активности (рис.2).

Пациенты III группы с 30% улучшением состояния здоровья по критериям ACR имели умеренное

Рисунок 2
РАЗНИЦА СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ И 95% ДИ ПРИ ПЕРВОНАЧАЛЬНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ



Примечание: по оси ординат – эффективность терапии по критериям ACR: 0-нет эффекта, 1 -20% улучшение, 2 -30% улучшение, 3 – 50% улучшение, 4 – 70% улучшение ; по оси абсцисс – разница значений PAS.

Таблица 4.
СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА PAS И ВЕЛИЧИНА ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ РА В ДИНАМИКЕ (N= 258)

Группы пациентов по критериям ACR	n	M ± SD		Величина эффекта M±σ	95% доверительный интервал
		Первичное обследование M±σ	Обследование через 6 месяцев M±σ		
I нет эффекта	108	4,89 ± 1,19	5,22 ± 1,25	-0,33 ± 0,83	[-0,48;0,17]
II 20% улучшение	59	4,89 ± 1,03	4,72 ± 0,85	0,17 ± 0,67	[0,001;0,35]
III 30% улучшение	54	5,00 ± 0,98	4,47 ± 0,89	0,54 ± 0,77	[0,33,0,75]
IV 50% улучшение	21	5,33 ± 1,53	4,46 ± 0,71	0,87 ± 1,42	[0,22; 1,52]
V 70% улучшение	16	5,15 ± 1,20	3,77 ± 0,85	1,61 ± 1,74	[0,68;2,54]

У пациентов II группы, достигших, с точки зрения врача, 20% улучшения, оценка пациентами функциональной активности была несколько иной. Несмотря на то, что больные отмечали минимальное улучшение своей функциональной активности (доверительный интервал был выше «0» [0,001-0,35]), величина эффекта (0,16) не достигла мини-

улучшение функциональной активности при разнице средних значений 0,54 и величине эффекта 0,50. Нижняя граница 95% ДИ при 30% улучшении (0,33) была близка к верхней границе при 20% улучшении (0,35).

У пациентов IV группы с 50% улучшением разница средних значений составила 0,87, а величина

эффекта 1,33, что свидетельствовало о выраженном улучшении функциональной активности больных. Нижняя граница 95% ДИ при 50% улучшении соответствовала значению 0,22 баллов, которое входило в 95% ДИ при 20% и 30% улучшении. Следовательно, разница значений индекса PAS в **0,22 балла была минимально значимой**, при которой в 95% случаев можно было судить о действительном улучшении функциональной активности, которое реально чувствовали пациенты.

У больных, достигших 70% улучшения, отмечалось выраженное улучшение функциональной активности по индексу PAS при величине эффекта 1,66.

Для более точного выявления порога минимальных изменений функциональной активности и экстраполяции полученных данных на других пациентов, была проведена процедура аппроксимации (сглаживания) разницы показателей индекса PAS у больных с разным клиническим эффектом по ACR (рис. 3). Коэффициент соответствия рассчитанных нами значений «усредненным» $R^2 = 0,988$ был очень высок, следовательно, рассчитанный порог минимально-значимых отличий функциональной активности по индексу PAS (0,22 балла) был также близок к истинному.

Полученные данные согласуются с общепринятыми в медицинской статистике, когда разница эффекта терапии менее 0,2 расценивается как отсутствие эффекта, от 0,2 до 0,5 эффект считается минимальным, от 0,5 до 0,8 – умеренным, выше 0,8 – выраженным [504].

ЛИТЕРАТУРА

1. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике. Тер.архив,2005,5,23-26

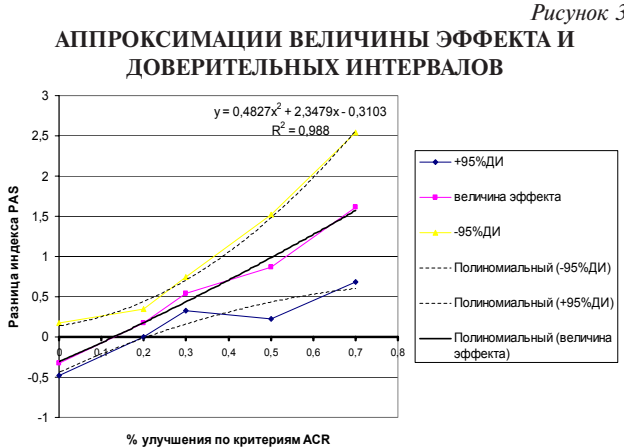
2. van Gestel A.M.,Andersson J.J.,van Riel P.L. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. J.Rheumatol.,1999,26,705-711

3.Олюнин Ю.А. Определение активности воспалительного процесса и оценка эффективности системной и локальной терапии ревматоидного артрита. Дисс.д.м.н., 2007,223с

4. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis . Arthr. Rheum., 1980, 23, 137-145

5. Pincus T., Strand V., Koch G. et al An index of the three core data set patient questionnaire measures distinguishes efficacy of treatment from of placebo as effectively as ACR 20% response criteria or the DAS in a rheumatoid arthritis clinical trial.Arthr. Rheum., 2003,48,625-630

6. Wolfe F., Michaud K.,Pincus T. A Composite Diseases Activity Scale for clinical practice,observational



Заключение

Таким образом, индекс PAS является новым простым, надежным и валидным инструментом для комплексной самооценки функциональной активности больных РА. PAS может применяться для динамической оценки больных в амбулаторной клинической практике. Изменения индекса более чем на 0,22 соответствуют как минимум 20% улучшению состояния здоровья по критериям ACR и могут иметь значение для быстрой предварительной оценки изменения функционального состояния пациента и способствовать принятию решения о возможности назначения адекватной базисной и противовоспалительной терапии на индивидуальном уровне.

studies, and clinical trials: The Patient Activity Scale (PAS/PAS-II). J. Rheumatol., 2005, 32:12, 2410-2415

7. van der Heijde D.M.F.M., van't Hof M.A., vanRiel P.L.C.M., van Rijswijk M.N., van de Putte L.B.A. Validity of single variables and composite indices for measuring diseases activity in rheumatoid arthritis. Ann.Rheum.Dis., 1992,51,177-181

8. Новик А.А., Ионова Т.И.. Руководство по исследованию качества жизни в медицине, С-Петербург, Олма-Пресс,2002, 300

9. Cronbach L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrica, 1951, 16, 3, 297-334

10. С.Планц . Медико-биологическая статистика. «Практика», М.,1999,с194-199

11.Felson D.T.,Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthr.Rheum., 1993, 36,729-740

12. Smolen J.S. Report o the EULAR Standing Committee on Inrenational Clinical Studies Including Therapeutic Trials. *Rheumatol. Eur.*, 1994, 23, 37-39
13. Felson D.T., Anderson J.J. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis (ACR- 20). *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 727-35.
14. Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J. Am. Med. Assoc.*, 1949, 140, 659-662
15. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation gude. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusets , 1993

Поступила 31.08.07

Abstract

V.N. Amirdjanova, O.M. Folomeeva, S.F. Erdes

Validation of functional activity index in patients with rheumatoid arthritis (RAS)

Objective. To evaluate psychometric properties of Patient Activity Scale (PAS) index and possibility of its application for assessment of pt functional activity (PFA) and therapy efficacy in pts with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Validity assessment was performed on 454 pts with definite RA, mainly female (85,2%) with mean age $51,3 \pm 11,3$ years, mean disease duration was $9,1 \pm 8,5$ years, 59,7% of pts were seropositive on rheumatoid factor, most pts had moderate or high inflammatory activity of the disease (95,6%), II or III radiological stage (44,7% and 27,8% respectively, II (53,5%) or III (31,8%) functional class. Constructive validity of the index was assessed by calculation of coefficients of correlation with "external criteria". Sensitivity was assessed with ACR criteria in 285 pts after 6 months of standard therapy. Reliability (reproducibility and internal constancy) were assessed in 92 pts in 3 days after admission.

Results. Assessment of PAS reliability with test-retest analysis did not reveal differences between first and repeat examination of pts whose state had not change after 3 days (mean scores $5,07 \pm 1,27$ and $5,17 \pm 1,34$ respectively, $p=0,45$). Intra-class Cronbach alpha coefficient was 0,95 ($p<0,000001$). Constructive validity assessment revealed moderate relationship of PFA with disease inflammatory activity measures: morning stiffness duration ($r=0,33$, $p<0,0000001$), DAS 28 value ($r=0,46$, $p<0,001$), tender joint count ($r=0,39$, $p<0,0000001$), swollen joint count ($r=0,28$, $p<0,0002$) and weak relationship with ESR and radiological stage of the disease ($r=0,17$, $p<0,00001$). PAS correlation relationships with quality of life measures assessed on all SF-36 scales varied from -0,37 to -0,58. Index sensitivity to changes assessment showed that PAS change exceeding 0,22 corresponded to at least 20% health improvement according to ACR criteria.

Conclusion. PAS is a reliable, valid and sensitive instrument of pt functional state self assessment and can be used for dynamic evaluation of pts state and treatment efficacy in outpatient practice

Key words: quality of life, functional class, patient activity scale

ТРИБУНА РЕВМАТОЛОГА

БОЛЕЗНИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ И РЕВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА РЕСПУБЛИКИ ТЫВА

Н.В.Юдина

Республиканская консультативно-диагностическая поликлиника, г.Кызыл

Республика Тыва расположена в цент-
ральной части азиатского материка, гранича-
щей с Монголией, на юго-востоке Сибирского
Федерального округа (СибФО). Её площадь состав-
ляет 170,5 тыс кв.км. Около 82% территории
Республики занято горами, и лишь 18% приходится
на относительно равнинные участки земли.

Географическое положение Тывы, большая уда-
ленность от крупных водных бассейнов, наличие
горных хребтов на путях влагодержавших воздуш-
ных масс, значительная амплитуда высот, влияние
сибирского и центрально-азиатского антицикло-
нов обуславливают резкую континентальность кли-
мата при его относительной дифференцированности.

Уникальная природа небольшой Республики
представлена разными климатическими зонами: на
юге- степь и пустыня, на севере и западе-горы, на
востоке-тайга, озера, реки.

Столицы Тывы- г.Кызыл расположен на слиянии
двух рек- Каа-Хем и Бий-Хем.Здесь же берет свое
начало могучий Енисей ,пересекающий всю Сибирь
и впадающий в Северный Ледовитый океан.

Численность населения Республики к 1 января
2006г. составила 308,5 тыс.чел.51,5% жителей про-
живают в городах и поселках городского типа (4
города, кроме Кызыла) и 48,5%-в сельской мест-
ности (17 кожуунов —районов).

Доля женщин составляет 52,7% (58,1% из них-
фертильного возраста), мужчин-47,3%. Удельный
вес детей (от 0 до 18 лет) в общей численности на-
селения — 34,3%, что более чем в 1,6 раза выше, чем
в среднем по Российской Федерации.

В стационарах Тывы развернуто 595 терапевти-
ческих коек, обеспеченность составляет 29,4 на 10
тыс. населения, что на 34% выше соответствующего
среднероссийского показателя .В Республике рабо-
тает 201 врач терапевтического профиля, включая 4
ревматолога (на 6 штатных единиц). Обеспеченность
ревматологами составляет 0,16 на 10 тыс. взрослого
населения .

Первичную медицинскую помощь больным с
ревматическими заболеваниями (РЗ) оказывают
участковые терапевты и педиатры центральных

кожууновых больниц, участковых больниц, участко-
вые терапевты и педиатры городских поликлиник
г.Кызыла.

Второй уровень ревматологической помощи
больным —республиканский. Это-Республиканская
консультативно-диагностическая поликлиника для
взрослых, где постоянно ведет прием консультант-
ревматолог,и Республиканская консультативно-диа-
гностическая поликлиника при Республиканской
детской больнице, в которой принимают 2 педиатра-
кардиоревматолога. В муниципальной поликлини-
ке г.Кызыла также ведет прием врач-ревматолог
(по совместительству).

Специализированного ревматологического
отделения в Республике нет. Третий (стационар-
ный) уровень медицинской помощи больным с РЗ
обеспечивается в иммунологическом отделении на
15 коек Республиканской больницы №3 и в кардио-
логическом отделении Республиканской больницы
№1, где выделено 5 коек для больных ревматологи-
ческого профиля. К сожалению, удельный вес гос-
питализированных в это отделение больных ревма-
тологического профиля составил в 2005г. всего 9%.

В ближайшее время ожидается окончание стро-
ительства нового кардиологического отделения, на
базе которого будет развернуто 25 ревматологичес-
ких коек .

При необходимости оказания высококвалифи-
цированной специализированной помощи больные
РЗ жители Тывы направляются на консультации в
федеральные центры; это, в основном, Институт
ревматологии РАМН г.Москвы и Институт имму-
нологии г.Новосибирска. Высокотехнологичную
ортопедическую помощь больные получают в НИИ
ТО г.Новосибирска и в ЦИТО г.Москвы.

Костно-суставно-мышечные заболевания и синд-
ромы, представленные в XIII классе Международной
классификации болезней как Болезни костно-
мышечной системы и соединительной ткани
(БКМС), являются серьезной проблемой для
Республики Тыва.

Как видно из табл.1, показатели официально
регистрируемой заболеваемости (распространен-

Таблица 1
ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БКМС (НА 100 ТЫС. ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ) ЗА 5 ЛЕТ

Годы	2001	2002	2003	2004	2005
г.Кызыл	8936,2	9919,4	12331,9	14452,7	13799,2
Тыва	5032,4	6935,5	7845,6	9531,8	9689,8
Сиб.ФО	10565,8	11305,2	11630,4	12360,2	12836,0
РФ	9960,3	10113,1	10595,8	11030,1	11417,9

ности) этой патологии среди взрослого населения увеличиваются опережающими темпами. Так, распространенность БКМС (на 100 тыс.жителей) за 5 лет (2001-2005гг.) возросла в г.Кызыле более чем на 50%, а по всей Тыве- более чем на 90% против 21% и 15% в СФО и РФ соответственно. Однако сам показатель заболеваемости (распространенности) БКМС по Республике пока находится ниже среднероссийского уровня.

Таблица 2
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РА (НА 100 ТЫС.ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ) ЗА 2001-2005ГГ.

Годы	2001	2002	2003	2004	2005
Тыва	305,4	452,2	386,8	347,3	378,4
РФ	237,9	233,2	229,8	235,6	240,8

демографических процессов старения популяции и «омоложения» манифестных форм заболевания может привести уже к 2020г. к удвоению количества больных с этой патологией.

На втором месте среди регистрируемых РЗ находится РА. Показатель заболеваемости РА в Тыве за 5 лет увеличился на 24%.Обращает на себя внимание тот факт, что уровень заболеваемости РА (на 100 тыс.взрослого населения) в Республике постоянно превышает среднероссийский показатель (табл.2).

Таблица 3
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РЕА И СПСТ (НА 100 ТЫС.НАСЕЛЕНИЯ) ЗА 2001-2005 ГГ.

Годы	20	01	20	02	20	03	20	04	20	05
	РеА	СПСТ	РеА	СПСТ	РеА	СПСТ	РеА	СПСТ	РеА	СПСТ
Тыва	177,0	118,2	125,9	73,3	245,1	131,2	265,1	146,6	269,5	120,9
РФ	41,6	38,4	51,4	35,2	52,3	35,3	41,2	39,0	39,7	39,0

В 2005г. в Тыве было зарегистрировано 19 308 больных (или 10% взрослого населения) с различными БКМС. Выделяемые из них пациенты с «собственно РЗ» составили 22%. Следует подчеркнуть, что это больные с наиболее тяжелыми формами патологии, приводящими в 90% случаев к ранней инвалидизации ,а нередко- к значительному сокращению продолжительности жизни больных.

Структура заболеваемости этими 6-ю РЗ в Республике следующая:остеоартроз(ОА)-55%, ревматоидный артрит (РА)-18%, реактивные артропатии (РеА) -13%, системные поражения соединительной ткани (СПСТ) и остеопороз (ОП)-по 6%,анкилозирующий артрит (АС)-2%.

Видно, что первое место принадлежит ОА, причем за анализируемый 5 лет показатель распространенности этого РЗ в увеличился на 224% , хотя пока он вдвое ниже соответствующего уровня заболеваемости (распространенности) по России (в 2005г. распространенность ОА в РФ= 2336,6, в Республике Тыва=1148,7 на 100 тыс .) Естественно,что ОА наиболее распространен среди населения старших возрастных групп.Однако в течение последних 15-20 лет заболевание нередко регистрируется у лиц моложе 50 лет. Сопровождаясь стойким болевым синдромом, приводя к значительному ограничению функции крупных суставов, ОА существенно ухудшает качество жизни больного. В структуре инвалидности от РЗ на ОА приходится 13,3%, а среди женского контингента инвалидов он занимает второе место. Ожидается ,что растущая распространенность ОА на фоне неблагоприятных

Видно, что к 2005г. это превышение составило более 55% и его причина требует дальнейшего изучения.

Еще более выразительной по сравнению с РФ представляется заболеваемость РеА, находящаяся на 3-м месте в структуре РЗ , и СПСТ .

Как следует из табл.7, показатель заболеваемости РеА в Республике Тыва в 2005г. был в 6,8 раза (!) выше, а заболеваемость СПСТ соответственно в 3 раза (!) выше по сравнению с данными по РФ. Конечно, возникает вопрос о достоверности этих статистических данных, относящихся к Тыве. Здесь возможны ошибки на всех уровнях, начиная с самой диагностики до шифровки и регистрации диагнозов в статистических отчетах. В этом плане определенную «информацию к размышлению» дает проведенное нами сравнение уровней заболеваемости РеА и СПСТ во всех 12-ти субъектах Федерации, входящих в СибФО. Оказалось, что по этим показателям Республика Тыва значительно «превосходит» все соседние регионы.Так, заболеваемость РеА в 2005г. в Тыве была выше по сравнению с Алтайским краем почти в 2 раза,а по сравнению с Читинской областью-более чем в 20 раз (!).

Превышение показателя заболеваемости СПСТ в Тыве над другими регионами СибФО колебалось от 1,9 раз по сравнению с Эвенкийским национальным округом до 5,5 раз по сравнению с Кемеровской областью. Различия впечатляющие и пока –трудно объяснимое.

Однако не исключается, что в нашей отдаленной и изолированной Республике действительно имеются условия, способствующие значительной

распространенности воспалительных РЗ, как внесредовые, демографические, так, возможно, и генетические. Например, в Тыве очень высока заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, которые в 80% случаев сопровождаются симптомами РеА. Далее, женщины фертильного возраста, как отмечалось выше, занимают существенное место в возрастной структуре женского населения Тывы. Известно, что именно они чаще всего заболевают СПСТ, прежде всего- системной красной волчанкой (СКВ), превалирующей по распространенности над всеми другими СПСТ (57% от всех больных СПСТ в Тыве, или почти 1 случай СКВ на 1000 жительниц Республики детородного возраста). Это- только отдельные факты, которые могли бы рассматриваться при поиске возможных причин весьма высокой заболеваемости воспалительными РЗ взрослого населения Тывы.

В целом, данная многофакторная проблема нуждается, по нашему мнению, в серьезном комплексном изучении.

Повышенное внимание во многих странах мира со стареющим населением к проблеме ОП и связанных с ним переломов позвоночника и шейки бедра нашло свое отражение и в статистических показателях распространенности этой патологии в Республике Тыва. Из табл. 4 видно, что данный диагноз не только ставится, но и количество зарегист-

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОП
(НА 100 ТЫС.ВЗРОСЛЫХ) В 2001-2005ГГ.

Годы	2001	2002	2003	2004	2005
Тыва	26,3	21,1	46,7	40,3	130,5
РФ	29,7	37,3	43,8	50,9	61,7

рированных больных постоянно увеличивается, что приводит к увеличению показателей заболеваемости ОП.

Однако трудно объяснить разнонаправленные колебания этих показателей по годам и, в частности, резкое увеличение заболеваемости ОП населения Тывы, зарегистрированное в 2005г.- до уровня, вдвое превышающего среднероссийский. Отсутствие в Республике денситометра делает представленные данные сомнительными.

Как отмечено выше, в стационарах Тывы отсутствуют специализированные ревматологические отделения, а доля больных РЗ в кардиологическом отделении РБ №1-менее 10%.

Однако абсолютное число таких больных из года в год увеличивается и рост только за 3-и последних года составил 16%. Показательно, что количество госпитализируемых больных с хроническими ревматическими болезнями сердца постоянно уменьшается, а больных с БКМС- увеличивается. К 2005г. отношение первых к последним сократилось до 0,85 (86чел.:101чел. соответственно). Среди них основное место занимают больные СКВ, РА и РеА.

Первичный выход на инвалидность в связи с БКМС -по данным МСЭ Республики Тыва – постоянно растет: с 5,4 / 10 тыс.взрослого населения в 2001г. до 9,4 /10 тыс. к 2005г.С учетом ежегодно переосвидетельствуемых и «бессрочных» инвалидов с хроническими РЗ общее число инвалидов с приобретенной патологией опорно-двигательной системы и соединительной ткани, конечно, значительно выше, чем первичных, они ложатся тяжелым бременем на плечи общества.

Социальная значимость БКМС отражается также в показателях временной нетрудоспособности, где они занимают 2-ое место в случаях и 3-е место в днях нетрудоспособности на 100 работающих .

По прямым затратам (стоимость медикаментов, амбулаторное обслуживание, стационарное лечение, пенсии по инвалидности и др.) БКМС занимают одно из ведущих мест среди остальных классов болезней человека, обуславливая до 23% общих расходов на здравоохранение.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости создания в Республике Тыва специализированной ревматологической службы (в соответствии с Приказом МЗ РФ №202 от27.05.1999г.).Для этого нужно подготовить местные кадры ревматологов и обеспечить ими ЛПУ Республики в соответствии с существующими нормативами. «Первой ласточкой» в этом направлении явился недавний выездной семинар по актуальным проблемам ревматологии в г.Кызыле, который провела группа ведущих специалистов Института ревматологии РАМН. Важнейшая ближайшая задача – организация ревматологического отделения в РБ. Последнее совместно с городскими ревматологами и консультантами консультативно-диагностической поликлиники будет квалифицированно решать вопросы ранней и дифференциальной диагностики РЗ, организации адекватного лечения больных РЗ в соответствии с существующими современными стандартами и мониторинга его эффективности и переносимости, а также совершенствования знаний врачей общей практики и других специальностей в области ревматологии.

На базе ревматологического отделения и ревматологического кабинета консультативно-диагностической поликлиники следует, по нашему мнению, организовать республиканский ревматологический центр, который возглавит всю работу по совершенствованию специализированной помощи по ревматологии жителям Республики Тыва. Уже сейчас мы планируем оснастить его денситометром, внедрить методику ультразвуковой и МРТ-диагностики заболеваний суставов и позвоночника, особенно на ранних стадиях болезни, открыть антицитокиновый центр, создать современное реабилитационное отделение для больных РЗ, обеспечить телекоммуникационную связь с ведущими ревматологическими центрами России, что значи-

тельно снизит затраты, связанные с необходимостью отправки больных на консультацию и лечение за пределы Республики. Считаем, что сотрудникам Республиканского ревматологического центра будет под силу решать также целый ряд научно-практических ревматологических проблем, акту-

альных для своего региона.

Надеемся, что наши планы будут реализованы и послужат делу улучшения здоровья и качества жизни большой армии ревматологических больных Республики Тыва.

Поступила 10.07.2007

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

Г.Д.Джаватханов

Республиканская клиническая больница, г.Махачкала

Республиканская клиническая больница (РКБ)

—старейшее лечебное учреждение Республики

Дагестан (РД). Завершение ее строительства и

открытие относятся к началу 30-х годов прошлого

столетия. За прошедшие десятилетия РКБ превра-

тилась в квалифицированное, широкопрофильное,

оснащенное современным оборудованием лечебно-

консультативное учреждение, состоящее из стацיו-

нара на 1350 коек и консультативно-диагнос-тичес-

кой поликлиники.

Структура РКБ включает в себя более 70 специ-

ализированных отделений и подразделений, среди

которых- республиканский Ревматологический

центр. Последний был создан в 1965г. на базе рев-

матологического кабинета республиканской поли-

клиники, открытого в 1960г.

Многолетним бессменным руководителем

Ревматологического центра являлся кмн Д.Д.

Абдулпатахов, прошедший подготовку по ревма-

тологии в Институте ревматологии РАМН (в те

годы- Институт ревматизма) и защитивший дис-

сертацию, посвященную изучению эпидемиологии

ревматизма в Дагестане.

Республиканский Ревматологический центр

осуществляет весь комплекс лечебно-диагности-

ческой и организационной работы, направленной

на совершенствование специализированной помо-

щи большим контингентам больных ревматическими

заболеваниями сердца, суставов, позвоночника

и соединительной ткани по всей РД.

Ревматологический центр включает в себя рев-

матологическое отделение на 50 коек и ревматоло-

гический кабинет консультативной поликлиники

РКБ.

Заведующим ревматологическим отделением со

дня его открытия (1982г.) по настоящее время явля-

ется заслуженный врач РД Г.Д.Джаватханов. В нем

ежегодно получают высококвалифицированное

специализированное лечение около тысячи боль-

ных, страдающих различными заболеваниями из

группы ревматических. При обследовании и лече-

нии пациентов применяются современные методы

диагностики и терапии — в соответствии с реко-

мендациями головного Всероссийского Института

ревматологии РАМН.

В РКБ функционирует также артрологическое

отделение на 40 коек, где проходят обследование

и лечение пациенты с преимущественно суставной

патологией.

Для оказания стационарной помощи взрослым

жителям РД на местах в кардиологических отде-

лениях, развернутых в 8-и городских больницах,

выделено по 5 ревматологических коек (в каждом).

Как известно, важнейшим звеном ревматоло-

гической службы являются ревматологические

кабинеты, где происходит первая встреча больно-

го со специалистом-ревматологом, осуществляю-

щим дальнейшее наблюдение и лечение (часто-

длительное,многолетнее) не только больных

с ревматической лихорадкой и ревматическими

пороками сердца, но и значительных контингентов

пациентов с ревматоидным артритом, системными

заболеваниями соединительной ткани, спондило-

артропатиями и другими ревматическими заболева-

ниями. Этнические особенности РД проявляются

в частности, в наличии группы больных со свое-

образной формой системного васкулита- болезнью

Бехчета. В их диагностике и терапии большую

помощь оказывает Институт ревматологии РАМН, в

первую очередь- дмн, профессор З.С. Алекберова.

Ревматологические кабинеты открыты, помимо

поликлиники РКБ, во всех 8-и городах республики.

С целью приближения ревматологической помощи

к населению, проживающему в отдаленных сель-

ских районах республики, созданы и работают 5-ть

консультативных межрайонных ревматологических

кабинетов.

Ревматологическую службу в столице РД г. Ма-

хачкале представляют ревматологические каби-

неты, имеющиеся в 9-ти поликлиниках города.

Их работу организует заслуженный врач РД, врач

высшей категории А.Д. Джамалутдинова.

В различных структурах ревматологической

службы республики работают 30 ревматологов, из

которых 6-ть имеют высшую, 4-е — I и один- II вра-

чебную категорию.

Ревматологическую помощь детскому населе-

нию РД осуществляет детская РКБ, где развернуто

кардиоревматологическое отделение на 60 коек, а

также- структуры детской территориальной карди-

оревматологической службы.

Взрослые и дети с ревматическими заболеваниями, протекающими с преимущественным пора-

жением сердца, консультируются и обследуются в

Республиканском кардиологическом диспансере,

при котором (на общественных началах) работает

Республиканская клиническая больница

г. Махачкала

комиссия по отбору больных, нуждающихся в применении высокотехнологичных методов лечения, в том числе- оперативном вмешательстве за пределами РД.

Таким образом, ревматологическая служба РД, являющаяся одной из старейших в Российской Федерации, сохраняет свою полноценную структу-

ру, обеспечена подготовленными кадрами врачей-ревматологов и готова и в дальнейшем выполнять большой объем работы по профилактике, ранней диагностике и лечению многочисленных ревматических болезней у жителей своей республики, взрослых и детей.

Поступила 29.05.07

ИНФОРМАЦИИ

АДАЛИМУМАБ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

(обзор материалов Конгресса EULAR, 2007)

З.С. Алекберова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Препарат Адалимумаб (АДА), или Хумира, - один из последних представителей класса биологических агентов, все активнее входящий в практику лечения больных ревматоидным артритом (РА). АДА является рекомбинантным моноклональным антителом к фактору некроза опухоли (ФНО)- α , пептидная последовательность которого идентична человеческому IgG1. Он появился на лекарственном рынке позже, чем другие антагонисты ФНО- α , - инфликсимаб (ИНФЛ) и этанерцепт (ЭТА). Поэтому закономерен интерес специалистов к этому более новому биологическому препарату. На последнем ежегодном Европейском Конгрессе ревматологов в Барселоне (13-16 июля 2007 г.) фирмой Abbott был организован отдельный симпозиум "Достижение новых высот: эволюция подходов в лечении ревматоидного артрита", привлечший внимание и ученых-ревматологов, и практических врачей из многих стран. На симпозиуме обсуждались, главным образом, вопросы эффективности и переносимости АДА при РА, в ряде работ - в сравнении с вышеперечисленными более «старыми» ингибиторами ФНО- α .

Один из основных докладчиков на симпозиуме R. van Vollenhoven (Швеция) отметил, что все три препарата из группы ФНО-антагонистов, т. е. АДА, ЭТА и ИНФЛ, способны контролировать симптомы РА и замедлять прогрессирование деструктивного процесса в суставах. Выводы автора базировались на крупных проспективных наблюдениях больных, получавших анти-ФНО-терапию. Так, Британский биологический регистр по ревматологии включает 7000 таких пациентов, Испанский - 4700 и т.д. Автор подчеркнул, что, только основываясь на базе данных больших когорт больных, можно лучше понять профиль риска побочных эффектов биологического лечения, в том числе - отдаленных, и улучшить исходы у больных с воспалительными ревматическими заболеваниями.

Группа авторов (М. Burmester с соавт., Германия) представила 2-х летние результаты многоцентрового исследования эффективности АДА (Хумира) при РА, в котором приняли участие 10 Европейских стран и Австралия. Эффект АДА оценивался по ряду параметров (ACR20/50/70, удовлетворительный и

хороший ответы по критериям EULAR, DAS28 и HAQ) каждые 3 мес в течение первого года лечения и каждые 6 мес в последующем (итоги промежуточного 2-х годовичного этапа проспективного 5-летнего наблюдения подведены к декабрю 2006 г.). В исследование вошли 3406 больных РА (77% жен., ср. возраст - 55 лет), получавших АДА в ср. в течение 411 дней, в большинстве случаев (77%) - в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в основном - МТС. За время наблюдения 218 больных выбыли из исследования, из них 2,4% - из-за побочных реакций и 2,9% - по причине неэффективности препарата. Результаты двухлетнего применения АДА проанализированы у 324 пациентов, из которых 20% улучшение достигнуто у 84%, 50%-64%, 70%-у 38% больных. Удовлетворительный эффект терапии (по критериям EULAR) был установлен в 92% случаев, хороший - в 57%. Средние показатели DAS28 снизились за 2 года на 2,9 баллов, HAQ - на 0,67 баллов соответственно. Авторы обоснованно заключают, что убедительный клинический эффект терапии АДА больных с продвинутыми стадиями РА сохранялся в условиях реальной клинической практики в течение как минимум 2-х лет. При этом подчеркивается хорошая переносимость препарата.

Те же авторы изучили частоту развития ремиссий и достижения минимальной активности болезни (MDA) у больных РА после лечения АДА. Большая когорта больных с активным РА (n=6610, из них 81% жен., ср. возраст - 54 года, ср. длительность болезни - 11 лет, ср. DAS 28 = 6,0, ср. HAQ = 1,64 баллов) получали АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед в течение 12 нед (ср. срок лечения - 233 дня, макс. - 96 нед). Эффективность (по DAS28, упрощенному индексу активности - SDAI- и клиническому индексу активности болезни - CDAI), рутинная безопасность лечения оценивались на 2, 6 и 12 нед на фоне терапии АДА и каждые 8 нед после ее прекращения. К моменту последнего обследования 25% пациентов имели ремиссию по критерию DAS 28 (< 2,6 баллов), 16% по SDAI ($\leq 3,3$ баллов), 17% по CDAI ($\leq 2,8$ баллов). Показатель DAS 28 у 31% больных соответствовал MDA ($\leq 2,85$), у 7% исчезли боль

и припухлость суставов и СОЭ снизилась ≤ 10 мм. Предикторами достижения ремиссии явились (по мере убывания): более низкие исходные значения **DAS28** и **HAQ**, **молодой возраст** пациентов, мужской пол, сопутствующая терапия БПВП, низкий уровень СРБ, не более 1-го коморбидного заболевания, неприменение анти-ФНО препаратов в прошлом. Таким образом, АДА способствовал достижению ремиссии или минимальной активности болезни у значительного процента больных РА с большой длительностью болезни.

Ещё в одном длительном рандомизированном исследовании оценена эффективность и безопасность комбинации АДА (40мг/2 нед) с МТС у больных с большой давностью РА (М.Е. Weinblatt и соавт., США и Канада). 1469 больных получали выше-названное лечение в сроки от 30 дней до 7 лет (в ср. 47 ± 26 мес). Анализ, проведенный по методу Каплана-Майера, показал, что 58% всех больных могли бы продолжать терапию в течение 7 лет. Частота и характер нежелательных побочных эффектов терапии находились в пределах ранее описанных рамок. Так, серьезные инфекции регистрировались с частотой 3,2 случая/100 пациенто-лет. К последнему визиту улучшение по ACR 20, 50 и 70 критериям установлено у 65%, 43% и 26% больных соответственно. Клиническая ремиссия выражалась в достижении уровня **DAS 28 < 2,6 баллов** у 35%, исчезновении боли и припухлости суставов у 24%, снижении величины **HAQ** до 0 у 20% пациентов. Таким образом, и в данной работе были подтверждены достаточно высокая эффективность длительной комбинированной терапии АДА+МТС, как по клиническим, так и по функциональным критериям, и стабильный профиль нежелательных побочных реакций.

В открытом исследовании Е.С. Keystone и соавт. (Канада и США) оценивались рентгенологическое прогрессирование, клиническая эффективность и переносимость 5-ти летней терапии АДА (40мг/2 нед или 20мг /нед) +МТС у 419 больных с длительным РА в сравнении с 134 сходными пациентами, получавшими плацебо+МТС. Двое независимых исследователя оценивали рентгенологические данные [общий счет по Sharp (TSS), **количество эрозий (ES)** и **сужение суставной щели (JSN)**] в начале исследования, через 1, 3 и 5 лет. Через 5 лет наблюдение закончили 304 больных, получавших АДА (в среднем — 3,3 года). 249 пациентов из обеих групп были исключены из исследования: 95 — из-за побочных реакций, 28 — из-за отсутствия эффекта или из-за прогрессирования, 81 — вследствие отказа больного от дальнейшего наблюдения, 38 — по другим причинам; 7 больных умерли. Через 5 лет у 66 из 113 (58%) больных, получавших АДА в дозе 40 мг/2 нед, не было обнаружено прогрессирования рентгенологических изменений (по сравнению с исходными) против 34 из 86 (40%) пациентов

из группы плацебо+МТС. Из 219 больных основной группы, закончивших 5-летнее наблюдение, 20%/50%/70% эффект был достигнут соответственно у 75%/58%/35% пациентов. Ремиссия (**DAS28 < 2,6**) зарегистрирована в 45% случаев. Величина **HAQ** снизилась в ср. на 0,22 балла у 77% больных. Частота и спектр побочных реакций не отличались от выявленных при проведении двойных слепых клинических испытаний АДА. Авторы констатируют, что **подключение АДА в течение 5 лет у больных с длительным РА**, ранее неадекватно отвечавших на лечение МТС, позволило добиться контроля над рентгенологическим прогрессированием артрита, сохранить клинический ответ и физическую активность пациентов.

В ходе длительного (2-х годичного) открытого наблюдения авторы из Норвегии (М.Т. Halporn и соавт.) оценили действие АДА на исходы болезни у 505 больных РА, у которых ранее была выявлена неэффективность одного из БПВП. Полученные данные сравнивались с соответствующими показателями у пациентов с РА из национального регистра, находящихся на монотерапии БПВП. Было установлено, что время нахождения больных основной группы на рабочем месте за 24-мес период наблюдения было достоверно большим, чем в группе сравнения. Пациенты, леченные АДА, проявляли также меньшую тенденцию к прекращению трудовой деятельности ($p < 0,001$) и у них достоверно чаще достигалась ремиссия ($p < 0,0005$).

Анализ материалов EULAR 2007 свидетельствует о накоплении данных об эффективности АДА не только у больных с развернутой картиной болезни, но и у пациентов ранним РА. Так, J. Smollen (Австрия) указал на целесообразность раннего применения анти-ФНО-агентов. Сравнив динамику рентгенологических изменений в трёх группах больных (АДА+МТС и монотерапия либо АДА, либо МТС), автор показал, что только комбинированное лечение обеспечивало эффективный контроль над деструкцией суставов (по Sharp score).

На этом же симпозиуме Р. Emery (Англия), отметив факт ранней потери (ограничения) трудоспособности у большого числа больных РА (32-50% становятся нетрудоспособными через 10 лет от начала болезни), подчеркнул необходимость раннего назначения комбинированного лечения, включающего биологические препараты, при этом заболевании. В рандомизированном исследовании прослежено, что назначение АДА и метотрексата (МТС), по сравнению с монотерапией МТС, почти в 2 раза снижает потерю рабочего времени (8,8% против 18,4%) у больных РА. Эти данные, по мнению автора, оправдывают назначение АДА, в том числе — у больных ранним РА, несмотря на высокую себестоимость препарата.

Группа авторов из США, Англии, Швеции (Р. Emery и соавт., исследование PREMIER), про-

анализировали связь между клиническим статусом и рентгенологическим прогрессированием артрита у больных ранним РА (давность 0,7 года), получавших АДА+МТС, по сравнению с монотерапией МТС, в ходе 2-х годовичного испытания АДА (в дозе 40 мг / в 2 нед). Через 104 нед наблюдения было установлено, что терапия АДА+МТС приводила к достоверному, по сравнению с монологением МТС, замедлению прогрессирования деструктивного процесса в суставах (особенно в отношении эрозирования суставов, в меньшей степени - по показателю сужения суставной щели), коррелировавшему с большей клинической эффективностью (по ACR- критериям).

Другая группа исследователей из США (М. Kimel и соавт.) также показала, что комбинированная 2-х годовичная терапия АДА+МТС больных ранним РА (достоверно улучшила физические и психологические показатели здоровья (по опроснику SF-36), приблизив их к популяционному уровню, причем достигнутые результаты сохранялись в течение 2-х лет. Кроме того, комбинированное лечение с использованием АДА оказало заметный позитивный эффект в отношении сохранения работоспособности пациентов.

T. Pincus и соавт. (США) коснулись вопросов оценки активности РА по DAS28 и индексу клинической активности (CDAI) применительно к большим когортам пациентов, включенных в 4 различные клинические исследования АДА. По мнению авторов, эти стандартные критерии, основанные на формальном подсчете числа воспаленных и болезненных суставов, редко используются практически ревматологами. Поэтому авторы предложили так называемый рутинный индекс самооценки исходов РА (RAPID3), включающий три показателя — физическую функцию, боль и глобальную оценку здоровья больным, без необходимости суставного счета. Динамика данного индекса была сопоставлена с изменениями DAS28 и CDAI на фоне лечения АДА у 625 больных РА (контроль составили 678 больных, не получавших ингибиторы ФНО). Установлено, что с помощью индекса RAPID удается столь же эффективно, как по критерию DAS28 и особенно индексу CDAI, отличать изменения, связанные с применением АДА, от произошедших в контрольной группе пациентов. Поэтому авторы считают, что RAPID3 может стать полезным инструментом количественного измерения эффекта терапии у больных РА, включая лечение биологическими агентами, в практике врача-ревматолога.

Не менее важными представляются данные, полученные в рандомизированном мультицентровом исследовании в отношении влияния комбинированной терапии АДА+МТС на трудоспособность больных ранним РА (длительность болезни < 2-х лет) (V. Vejjajano и соавт., Великобритания). В период между 16 и 56 нед лечения у 75 больных оцени-

валась работоспособность и потеря последней на фоне АДА+МТС в сравнении с монотерапией МТС (73 пациента). На фоне комбинированной терапии было прослежено достоверное снижение активности болезни (по ACR и DAS28), улучшение функциональной способности и качества жизни (HAQ). Кроме того, показано, что при лечении АДА+МТС уменьшилось количество дней нетрудоспособности и “отодвинулись” сроки стойкой потери способности к труду. Эти результаты, по мнению авторов, обосновывают необходимость раннего назначения АДА и оправдывают высокую себестоимость данного лечения.

Ещё в одной работе с участием 4-х стран (Швеция, США, Италия, Нидерланды) оценивалась производительность труда у больных РА, получавших АДА+МТС по сравнению с находящимися на монотерапии МТС (R. van Vollenhove и соавт.) (совместное 2-х годовичное исследование PREMIER). От больных (как наемных работников, так и домохозяек) были получены сведения а) о количестве потерянных за анализируемый период из-за болезни рабочих дней; б) о состоянии работоспособности (производительности труда), оцененной по VAS-WORK (от 0 — не страдает до 100 — полная потеря трудоспособности). Результаты исследования показали, что у больных РА, находившихся на комбинированной терапии, независимо от трудового статуса (оплачиваемый работник или домохозяйка) было достоверно меньшим количество потерянных рабочих дней и значительно повысилась производительность труда, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТС.

Своеобразную интерпретацию результатов изучения динамики показателей качества жизни у 50 больных РА, получавших АДА (Хумиру), и ее связь с активностью заболевания представили исследователи из Дании (H. Bliddal и соавт.). Было обнаружено, что у 36 больных, продолжающих лечение АДА в течение года, исходные показатели общего состояния здоровья по SF-36 оказались достоверно лучшими по сравнению с 14-ю выбывшими из исследования - из-за побочных реакций и неэффективности терапии - пациентами. Авторы предположили, что целесообразность и возможность продолжения биологической терапии может определяться не столько объективными показателями активности РА (СРБ, СОЭ, число припухших суставов), сколько тем, в какой степени пациент способен «управлять» своей болезнью.

Важную задачу поставили исследователи из Германии (J. Listing и соавт.) - установить сроки наступления обострения в течение года после отмены анти-ФНО-терапии в связи с развившейся ремиссией. Материал исследования был весьма объемным (3091 пациент), были включены больные с длительно текущим РА из Национального регистра RABBIT (ср. давность болезни - 11,7 лет).

Ср.число ранее применявшихся у этих больных БПВП составляло 3,6. 1214 из них получали ЭТА, 1283 — АДА и 594 — ИНФЛ. Активность болезни оценивалась по DAS28, ср.величина которого уменьшилась с 5,8 в начале до 4,1 и 4,0 к 6 и 12 мес лечения соответственно. У 16% больных достигнута ремиссия ($DAS28 < 2,6$) к 12 мес терапии, однако лишь 31 больному в связи с достигнутой ремиссией лечение биологическими агентами было прекращено. По кумулятивной оценке в возобновлении анти-ФНО-терапии нуждались 10,2% больных к 3-му мес, 28,4% — к 6-му мес и 42,8% — к 12-му мес наблюдения. Обострение заболевания зарегистрировано у 53,7% больных к 6-му и у 67,5% — к 12-му мес. Больные вне обострения к 12-му мес наблюдения (всего 9 чел.) продолжали получать либо МТС, либо лефлуномид. В заключении авторы подчёркивают, что больных данной категории, т.е.с тяжёлым течением РА и неэффективностью предшествующей терапии БПВП, возможность отмены анти-ФНО-лечения в связи с наступлением ремиссии болезни была редкой.

Данных, касающихся показаний и результатов замены одного анти-ФНО-препарата на другой, крайне мало. Поэтому в этой проблеме остаются неясными многие вопросы, в частности, действительно ли второй препарат часто даёт лучший ответ, чем первый, или их результаты оказываются сходным. В совместном наблюдении ученых из Швеции и Исландии (R.van Vollenholen и соавт.) проанализированы результаты такой замены: у 178 больных ИНФЛ был заменен на ЭТА и у 72-ИНФЛ на АДА. Хотя убедительных преимуществ в результатах таких замен отмечено не было, авторы считают, что у некоторых больных они могут оказаться полезными.

В систематическом обзоре авторов из Канады (M.A.Lopez-Olivo и соавт.), обобщивших результаты 15 исследований из ряда стран Европы и Северной Америки, рассмотрены вопросы клинической эффективности замены одного анти-ФНО-препарата на другой и побочных явлений, связанных с такой заменой. Впечатление о целесообразности в ряде случаев перевода пациента с одного анти-ФНО-агента на другой (при неэффективности первого) пока, по мнению исследователей, не находит окончательного подтверждения из-за недостаточного количества соответствующих достоверных фактов.

В нескольких работах были представлены результаты сопоставления трёх анти-ФНО-препаратов. Так, исследователи из Швейцарии проанализировали сроки и причины отмены лечения среди 1568 больных РА, получавших либо ЭТА, либо АДА, либо ИНФЛ в течение 1997-2006 гг. Среди причин отмены рассматривались как связанные с терапией анти-ФНО побочные эффекты, так и другие ситуации. К первым были отнесены дерматологичес-

кие, аллергические реакции, лёгочные осложнения, инфекции и опухоли. Категория других причин отмены включала наступление ремиссии, предпочтения самого больного, неэффективность лечения и беременность. Из 804 эпизодов отмены анти-ФНО-терапии 325 произошли в группе пациентов, получавших ЭТА, 258 — ИНФЛ и 221 — АДА. Ср.время от начала лечения до отмены ингибиторов ФНО составило 29 мес. Риск отмены лечения из-за развития побочных эффектов был достоверно выше при применении ИНФЛ по сравнению с двумя другими препаратами. В то же время АДА ассоциировался с наиболее низким риском отмены лечения вследствие нежелательных эффектов препарата. Различий в частоте прекращения терапии каждым из 3-х биологических препаратов, обусловленного другими, нетоксическими, причинами выявлено не было.

Большим клиническим материалом по применению АДА располагают авторы из Германии (A.Zink и соавт.). Лечение в течение 24 мес продолжали 58,5% больных РА, получавших ЭТА ($n=1006$), 57,1% — АДА ($n=1038$) и 43,1% ИНФЛ ($n=485$). Авторы подчёркивают, что при неэффективности одного из биологических агентов возможен переход на другой, а комбинация любого из анти-ФНО-препаратов с МТС или лефлуномидом повышает эффективность лечения.

Важный аспект был затронут в работе испанских авторов (B.Perez-Zafrilla и соавт.) В связи с тем, что серьезные побочные эффекты анти-ФНО-терапии, которые являются причиной ее прерывания, хорошо изучены, была поставлена цель — идентифицировать и все другие симптомы, ассоциированные с реакцией на препарат, определить время их появления после последнего приёма и «окно риска» по отношению к дате первого введения препарата и выяснить, на какой из 3-х препаратов (ИНФЛ, ЭТА или АДА) они чаще развиваются. Регистр по безопасности биологической терапии в Испании существует с 2001г. В анкету было включено до 30 различных симптомов, связанных с приёмом препаратов. К серьёзным симптомам отнесены те, которые требовали госпитализации больного, а также осложнялись потерей сознания, к острым — те, которые возникали не позднее чем через 2 часа после введения препарата, к замедленным — развившиеся позже, в сроки до 14 дней. В 496 (20%) из 2531 зарегистрированных нежелательных случаев отмечены связанные с лечением реакции: сыпь — у 39,3%, кожный зуд — у 22%, боль в груди — у 13,1%, недомогание — у 12,9%, головокружение — у 11,5%, гипотензия — у 11,5%, тошнота — у 10,1%. У больных, получавших ИНФЛ, в 50% случаев реакции развились во время первых 4-х инфузий, более чем у 20% — после 10-ой инфузии (через 15 мес), в 2-х случаях — через 5 лет терапии. Связанные с лечением ИНФЛ реакции (всего 419) в 6,4% случаев были замедленными, в 7,8% — серьезными;

исследование было включено 42 пациента, из которых 24 получали АДА, 11 – ИНФЛ и 7 – ЭТА. Через 6 мес лечения этими препаратами снижения уровня АЦЦП (в отличие от предыдущих данных) не отмечено, но при этом уменьшалось содержание ревматоидного фактора IgG, IgM и особенно IgA классов.

Из других серологических исследований можно упомянуть изучение частоты обнаружения и уровня органоспецифических антител: антитканевых транслютаминаз и антитиреоидных антител, – у 20 больных РА, получавших АДА (по 40 мг 1 раз/2 нед подкожно) в сочетании с МТС в течение 6 мес. Авторы работы (F. Atzeni и соавт., Италия,) показали, что уровень этих органоспецифических антител у больных РА был повышен как до начала, так и после лечения анти-ФНО-антагонистом. При этом обнаружались корреляции между IgG и IgA антитканевыми транслютаминазами и антитиреоидными антителами к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Авторы справедливо замечают, что для понимания клинического значения этого феномена необходимо существенное расширение базы данных.

В публикации O. Eckayam и соавт. (Израиль) получили освещение вопросы влияния различных анти-ФНО-препаратов на клеточный апоптоз. Изучен *in vitro* эффект различных концентраций АДА, ЭТА и ИНФЛ на апоптоз фибробластоподобных синовиоцитов, полученных во время операции тотального протезирования сустава у больного ОА. Не останавливаясь на методических деталях работы, следует отметить, что ЭТА, но не ИНФЛ или АДА, индуцировал дозозависимый апоптоз фибробластных клеток. Через 48 часов уровень апоптоза фибробластов при инкубации с 5, 10, 50 и

100 ммоль/мл ЭТА составил 32, 60, 62 и 72% соответственно. Что касается двух других препаратов, то, в соответствии с полученными результатами, их действие оказалось близким к контролю (т. е. апоптозу подвергались не более 22% клеток). Таким образом, в эксперименте было продемонстрировано, что ЭТА отличается по действию на апоптоз фибробластных клеток от АДА и ИНФЛ.

Принципиально важным представляется сообщение D.L. Johnson и соавт. (США) о безопасности АДА для развивающегося плода, применявшегося у женщин с РА на ранних сроках беременности. В Северной Америке существует регистр беременных женщин, получающих лечение по поводу РА, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Была выделена проспективно прослеженная когорта больных РА, которым в I триместре беременности применялся АДА. Исходы самой беременности у этих пациенток и состояние новорожденных были сопоставимы с таковыми как у больных РА, не получавших АДА, так и у здоровых женщин. Основываясь на предварительных данных, авторы заключают, что у больных РА отсутствует повышенный риск неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с приёмом АДА.

Заключая данный обзор, следует заметить, что в нём освещены лишь некоторые аспекты, касающиеся использования биологических агентов, в первую очередь – АДА, при РА. Но представляется очевидным, что накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о том, что этот относительно новый биологический препарат уверенно занимает своё место, наряду с другими антагонистами ФНО, в лечении больных воспалительными ревматическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

Annual European Congress of Rheumatology. EULAR 2007. Barcelona. 13-16 June 2007. Sci. Abstr. fcts. Ann. Rheum. Dis., 2007, 66, suppl. 11, 161-196

Поступила 02.09.07

РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИСТЕМНОЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. (EULAR recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in Rheumatic diseases).

*Y. Jakobs, J. Hoes, J. Bijlsma. Ann Rheum Dis 2007, vol 66, suppl 11, p 8-9.
(EULAR 2007, Barcelona, sp0019).*

В разработке этих рекомендаций приняли участие специалисты из 11 стран Европы, из Канады и США, в том числе 15 ревматологов, 1 интернист, 1 ревматолог-эпидемиолог, 1 социальный работник, 1 пациент и 1 молодой исследователь.

Каждый из участников проводил отбор 10 положений, касающихся ключевых пунктов применения глюкокортикоидов (ГК). Окончательные рекомендации были согласованы с помощью метода Delphi*. Литературные данные Pubmed, Emdase, Кокрановской (Cochrane) библиотеки были использованы для идентификации основных исследовательских достижений, утверждающих или отвергающих каждое из рассматриваемых положений.

Весомость каждой рекомендации основывалось на научных доказательствах, клинической экспертизе и предпочтениях пациентов. Результаты отбирались после проведения через 3 раунда Delphi; были включены в следующие пункты:

1) Больной должен быть информирован и образован в отношении побочных эффектов ГК-терапии до ее начала

2) Влияние индивидуальной активности болезни и ответа больного на дозу и длительность терапии ГК и важность времени приема в течение суток

3) До назначения ГК-терапии проведение скрининга факторов риска развития побочных эффектов и коморбидности, ухудшающих прогноз лечения больных

4) Осознание необходимости использования низких доз при «хронической терапии» ГК, снижения дозы или полной отмены препарата, если есть такая возможность

5) Необходимость мониторинга известных побочных эффектов в течение ГК-терапии

6) Профилактика остеопороза зависит от наличия факторов риска, включая изменения минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии

7) Гастропротективная медикация во время терапии ГК и сопутствующими нестероидными противовоспалительными препаратами

8) Схема применения ГК для предупреждения адrenaловой недостаточности перед оперативными вмешательствами

9) Риск ГК-терапии во время беременности для матери и будущего ребенка

10) Мониторинг линейного роста детей, находящихся на ГК-терапии, и лечение задержки роста.

Среди этих 10-ти позиций номера 6,7 и 10 опираются на научные доказательства.

Положения 2 и 9 получили только частичное научное подтверждение. Позиции остальных пунктов (1,3,4 и 8) были основаны на неполных доказательствах или мнениях экспертов с соответствующими уровнями доказательности. Авторы подчеркивают, что для некоторых положений было трудно найти соответствующие доказательства. В связи с этим ряд положений нуждается в дальнейших исследованиях, поскольку литературные сведения редки или вовсе отсутствуют, или требует более точных формулировок. Так, например, отсутствуют исследования по мониторингу побочных эффектов ГК-терапии и схем применения ГК у пациентов в предоперационном периоде.

* метод Дельфи-метод групповой заочной экспертной оценки, на каждом из этапов которой эксперты индивидуально отвечают на вопросы анкеты с учетом статистически обработанной информации, полученной от всех экспертов на предыдущем этапе (Материал из Википедии -свободной энциклопедии).

ЮБИЛЕЙ

ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ ВАСИЛЬЕВ



В мае 2007г. исполнилось 60 лет доктору медицинских наук Владимиру Ивановичу Васильеву — ведущему научному сотруднику лаборатории интенсивных методов терапии ГУ Института ревматологии РАМН.

В.И. Васильев окончил медицинское училище АМН СССР в 1965г., до 1973г. работал в качестве лаборанта в академической группе академика Е.М.Тареева и фельдшером в урологическом отделении МОНИКИ. В 1973г. без отрыва от работы закончил 2-й лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И.М.Сеченова. С этого же времени работает в ГУ Институте ревматологии РАМН. В 1974-1975гг. проходил службу в рядах Советской Армии. Окончил ординатуру, аспирантуру и работал в качестве старшего лаборанта, младшего научного сотрудника, с 1986г. — старшего научного сотрудника лаборатории микроциркуляции и воспаления; с 2007г. является ведущим научным сотрудником лаборатории интенсивных методов терапии. С 1986г. В.И. Васильев — руководитель (и одновременно исполнитель) научно-исследовательских работ по проблемам этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения синдрома и болезни Шёгрена.

Кандидатская и докторская диссертации В.И.

Васильева посвящены этой проблеме. Им были разработаны критерии диагностики и классификация, описаны клинические формы заболевания. В.И. Васильев является основоположником разработки методов терапии болезни Шёгрена в России: использования глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков, пульс-терапии и экстракорпоральных методов лечения. Владимир Иванович впервые объективно оценил эффективность длительной терапии болезни Шёгрена малыми дозами ГК и алкилирующих цитостатиков. Его работами убедительно показано, что последние активно воздействуют на клинические проявления и значительно улучшают выживаемость больных болезнью Шёгрена. В.И. Васильевым также впервые изучен спектр лимфом, развивающихся при болезни Шёгрена. Установленная высокая вероятность развития лимфом при болезни Шёгрена позволяет рассматривать это ревматологическое заболевание не только как аутоиммунное, но и как лимфопролиферативное. В.И. Васильев ввел в отечественную практику биопсию околоушных слюнных желез как единственный достоверный метод диагностики лимфом низкой степени злокачественности.

В.И. Васильев — автор более 150 печатных работ по различным аспектам болезни и синдрома Шёгрена, 5 методических рекомендаций, статей в Большой медицинской энциклопедии и Руководстве по ревматологии. В.И. Васильев, являясь блестящим клиницистом, проводит большую педагогическую работу, участвуя в подготовке врачей-ординаторов, аспирантов ГУ Института ревматологии РАМН. Под его руководством защищено 5 кандидатских диссертаций по различным аспектам, связанным с болезнью и синдромом Шёгрена.

В настоящее время, совместно с ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н.Блохина, ГУ ГНЦ РАМН, ГУ НИИ глазных болезней РАМН, кафедрой хирургической стоматологии МГСМУ им проводятся исследования по разработке алгоритма ранней диагностики, по дифференциальной диагностике лимфом, развивающихся при ревматических заболеваниях.

Коллектив ГУ Института ревматологии РАМН, редакция журнала «Научно-практическая ревматология», его друзья, коллеги, ученики и многочисленные благодарные пациенты поздравляют Владимира Ивановича Васильева с юбилеем и желают ему долгих лет плодотворной научной деятельности, здоровья и счастливой личной жизни!



V ШКОЛА РЕВМАТОЛОГОВ
"Современные стандарты
диагностики
и лечения ревматических
заболеваний"
МОСКВА, 1-4 апреля 2008 г



Глубокоуважаемые коллеги!

ГУ Институт ревматологии РАМН, Ассоциация ревматологов России приглашают Вас принять участие в **V Школе ревматологов «Современные стандарты диагностики и лечения ревматических заболеваний»**, которая будет проводиться в Москве с 1 по 4 апреля 2008 года (Каширское шоссе, 34-а, конференц-зал Института ревматологии).

Слушателями Школы могут стать ревматологи и другие специалисты практического здравоохранения вне зависимости от возраста и стажа работы, ординаторы и аспиранты, научные сотрудники. Программа Школы включает лекции ведущих профессоров России по современным стандартам диагностики и терапии основных воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, системных заболеваний соединительной ткани, применению новых инновационных технологий лечения ревматических заболеваний. Планируется проведение мастер-классов и клинических разборов наиболее сложных больных.

Обязательна регистрация участников Школы до 1 марта 2008 г. на сайте

www.rheumatolog.ru

Участники Школы получают Государственное Свидетельство о послевузовском повышении квалификации врачей по ревматологии (72 часа). Участники прошлогодней Школы (апрель 2007 г) (при наличии соответствующего удостоверения и стажа работы по ревматологии не менее 2 лет) после сдачи сертификационного экзамена смогут получить сертификат врача-ревматолога.

Стоимость обучения – 6000 рублей

В оплату входит участие во всех мероприятиях Школы (лекции, круглые столы, тематические разборы больных), учебные материалы, обеды.

При оплате по безналичному расчету Вам будет выслан договор и счет для оплаты.

Оплата **за наличный расчет** будет приниматься во время регистрации участников школы 8 апреля 2008 г.

Размещение: иногородние участники могут самостоятельно забронировать места в ближайших гостиницах: «Борисовская» по тел. (495) 393-22-05, «Севастополь» по тел. (495) 318-58-55, «Электрон» по тел. (495) 118-23-56, «Орехово» по тел. (495) 392-33-27.

Справки и телефон Оргкомитета : (8-499) 614-42-85, факс 8-499-614-44-86, e-mail:

amirver@yandex.ru

Надеемся, что V Школа ревматологов России позволит Вам не только приобрести новые знания, ознакомиться с научными исследованиями, проводящимися в крупных ревматологических центрах России, но и создаст условия для интеграции этих исследований, сотрудничества ревматологов различных регионов страны.

ОРГКОМИТЕТ

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. Больший 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.
- 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).
- 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 р, 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.
- 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.

- "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 проведенное наблюдение с другими исследованиями в этой же области. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначьте, что это именно только гипотезы, предположения.
7. 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).
8. 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 9х12 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 или 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".