

Иркутский государственный медицинский университет
Монгольский государственный медицинский университет
Красноярская государственная медицинская академия
Бурятский государственный университет
Ассоциация ревматологов России

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

специальный выпуск

Материалы Международной научно-практической конференции
«Современные проблемы ревматологии»,
посвящённой 75-летию профессора Ю.А. Горяева

№7
**октябрь-
ноябрь**
2007
ТОМ 74

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых
Ю.В. Зобнин
А.Н. Калягин

Члены редколлегии: М.Д. Благодатский
А.Д. Ботвинкин
Ю.Н. Быков
Г.М. Гайдаров
Л.П. Игнатьева
В.Г. Лалетин
И.В. Малов
С.Б. Пинский
Л.А. Решетник
Л.А. Усов

Отв. секретарь С.И. Горшунова

Оргкомитет конференции:

Л.В. Меньшикова, А.Н. Калягин

Научно-практический журнал. Восемь номеров в год
Основан в 1994 г.
Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярская государственная медицинская академия, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и для практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2008 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 720 руб., при превышении этого объема взимается плата 90 руб. за каждую последующую страницу. Стоимость годовой подписки на журнал в 2008 г. составляет 2000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 250 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате или иными наложенным платежом.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 3811022096 УФК Минфина России по Иркутской области (ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Росздрава л/сч 06061437430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001. Назначение платежа 06130201010010000130 доходы от издания «Сибирского медицинского журнала» оплата за подписку (публикацию статьи Ф.И.О.).

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Кр. Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу:
664046, г. Иркутск, а/я 62 Калягину Алексею Николаевичу.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 70-37-22

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов	(Красноярск)
А.В. Говорин	(Чита)
С.М. Николаев	(Улан-Удэ)
С.В. Шойко	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются
в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»),
на сайте «Научной электронной библиотеки»

«Сибирский медицинский журнал» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (2001-2006)».

С 011.01.2007 - входит в перечень по публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (Медицина).

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.
Подписной индекс 73686 в каталоге «Почта России»

Irkutsk State Medical University, Russia
Mongolian State Medical University, Ulan Bator, Mongolia
Krasnoyarsk State Medical Academy, Russia
Buryat State University, Ulan-Ude, Russia
Associatia Rheumatologist of Russia

SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

number special

Materials of International Scientific & Practical Conference
«Modern problems of rheumatology»,
decided to 75th anniversary of professor Ju.A. Goryaev

№7
**october-
november**
2007
vol. 74

Editorial board:

Editor-in-chief **A.A. Majboroda**

Deputy editor-in-chief A.V. Scherbatykh
Y.V. Zobnin
A.N. Kalyagin

Members of editorial board: M.D. Blagodatsky
A.D. Botvinkin
Y.N. Bykov
G.M. Gajdarov
L.P. Ignatieva
V.G. Laletin
I.V. Malov
S.B. Pinsky
L.A. Reshetnik
L.A. Usov

Executive secretary S.I. Gorshunova

Organising Committee of Conference:

L.V. Menshikova, A.N. Kalyagin

The Scientific & Practical Journal
First published in 1994
Irkutsk

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

<i>Papapoulos S.E., Schimmer R.C.</i> Изменения костного ремоделирования и эффективность в плане предотвращения переломов на фоне интермиттирующего приема бисфосфонатов: результаты клинических исследований ибандроната.....	6
--	---

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Насонов Е.Л.</i> Новые направления в терапии ревматоидного артрита: акцент на инфликсимаб и ритуксимаб	11
<i>Осипок Н.В., Горяев Ю.А.</i> Распространенность, клиника и социальная значимость анкилозирующего спондилоартрита	17
<i>Щербатых Е.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В.</i> НПВП-ассоциированная патология органов пищеварения.....	23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Казанцева Н.Ю.</i> Проблемы ранней диагностики артритов	28
<i>Аснер Т.В.</i> Хронический урогенный реактивный артрит – миф или реальность?.....	30
<i>Симонова О.В., Немцов Б. Ф., Сухих Е. Н.</i> Показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и мочи у больных ревматоидным артритом и их динамика под влиянием базисной терапии	32
<i>Александров А.В., Мнацаканян С.Г., Котельникова О.В., Алехина И.Ю., Махачев М.А., Гонтарь И.П.</i> Совершенствование технологий иммунодиагностики ревматических заболеваний.....	33
<i>Матионова А.Е., Брегель Л.В.</i> Анализ методов базисной терапии системного варианта ювенильного идиопатического артрита.....	35
<i>Тупицына Г.В., Злобина Т.И., Меньшикова Л.В., Калягин А.Н., Складнова М.В.</i> Опыт применения инфликсимаба в условиях иркутского городского ревматологического центра	38
<i>Мозговая Е.Э., Зборовский А.Б.</i> Активность дигидрооротатдегидрогеназы лимфоцитов, эритроцитов и плазмы крови при ревматоидном артрите	40
<i>Инзель Т.Н.</i> Диагностическое значение фенотипических маркеров патологии опорно-двигательного аппарата, ассоциированной с синдромом дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста	41
<i>Храмцова Н.А., Земляничкина Н.В., Трухина Е.В.</i> Факторы риска кардиоваскулярной патологии при ревматоидном артрите	42
<i>Щукина С.В., Осипок Н.В., Горяев Ю.А., Бутырина И.В., Строкапытова В.И.</i> Частота и степень одышки у больных анкилозирующим спондилоартритом.....	45
<i>Ребров А.П., Харитонов И.А.</i> Изменение эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом на фоне терапии терафлексом	47
<i>Крыжановский С.А., Оттева Э.Н.</i> Купирование невропатической боли габапентином у больных с ревматическими заболеваниями	50
<i>Калягин А.Н.</i> Особенности лечения больных ревматическими пороками сердца в реальной клинической практике.....	53
<i>Чернорубашкина Н.М., Дворниченко В.В., Меньшикова Л.В.</i> Минеральная плотность костной ткани у женщин с хирургической менопаузой.....	55
<i>Бочкова Ю.В., Раскина Т.А.</i> Характер дислипидемии и нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных ревматоидным артритом женского пола в постменопаузе в зависимости от наличия артериальной гипертензии.....	57
<i>Никитина Н.М., Ребров А.П., Карпова О.В., Мартынова Т.В.</i> Кардиоваскулярные факторы риска и толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных ревматоидным артритом.....	60
<i>Хитров Н.А.</i> Лечение сверхмалыми дозами антител к фактору некроза опухоли различных вариантов периартрита плечевого сустава.....	62
<i>Немцов Б.Ф., Вязникова О.А.</i> Кислотообразующая функция желудка у больных ревматоидным артритом	66
<i>Кочерова Т.Ю., Оттева Э.Н.</i> Ревматическая полимиалгия: клиническая картина, индекс активности.....	68
<i>Шилова Л.Н., Зборовская И.А., Гонтарь И.П.</i> Антитела к ферментам пуринового метаболизма при системной склеродермии.....	72
<i>Поддубный Д.А., Ребров А.П.</i> Гипертрофия и ремоделирование левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом: роль дисфункции эндотелия.....	73
<i>Lequesne M., Maheu E., Cadet C., Dreiser R.-L.</i> Структурный эффект неомыляемых соединений авокадо/сои на уменьшение сужения суставной щели у пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава	78
<i>Симаишова М.В., Дыдыкина И.С., Максимов Н.А., Лесняк О.М., Беневоленская Л.И.</i> Остеопороз: реальная практика. Многоцентровое межрегиональное исследование в рамках программы «Северная звезда»	84
<i>Филатова И.В., Раскина Т.А.</i> Особенности липидного профиля у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе в зависимости от минеральной плотности кости.....	88
<i>Киселева А.Г., Орлова Г.М., Бердникова И.А., Фереферова Н.М.</i> Хроническая болезнь почек у больных с ревматоидным артритом.....	90
<i>Максикова Т.М., Меньшиков А.М., Меньшикова Л.В.</i> Динамическое исследование минеральной плотности костной ткани у подростков	93

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Склянова М.В., Злобина Т.И., Калягин А.Н.</i> Клиническая характеристика и распространённость подагры по материалам Иркутского городского ревматологического центра	96
<i>Якубович А.И., Кривовязый И.В.</i> Структура и динамика госпитализации больных с заболеваниями соединительной ткани в клинику кожных болезней иркутского государственного медицинского университета в 2005-2006 годах	98
<i>Сидорова А.С., Меньшикова Л.В.</i> Структура метаболического синдрома у больных подагрой молодого возраста	99
<i>Зобнин Ю.В., Провадо И.П., Любимов Б.М., Малых А.Ф., Третьяков А.Б.</i> Острые отравления противоревматическими средствами по данным иркутского токсикологического центра.....	101
<i>Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В.</i> О временной нетрудоспособности и инвалидности при ревматических заболеваниях в иркутской области.....	103

ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

<i>Оттева Э.Н.</i> Эффективность образовательных программ у больных ревматоидным артритом	105
<i>Баженова Ю.В., Меньшикова Л.В., Пустозеров В.Г.</i> Частота остеопоротических переломов позвонков у лиц старших возрастных групп в популяции иркутска	107
<i>Злобина Т.И., Калягин А.Н., Антипова О.В., Тулицына Г.В.</i> Роль образовательных программ в лечении хронических ревматологических больных.....	109
<i>Дорохов А.В., Дац Л.С., Меньшикова Л.В.</i> Распространённость болей в спине среди подростков и взрослого населения г.Иркутска	111
<i>Селицкая О.В., Клеменков С.В.</i> Особенности течения подагры у женщин	113

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Антипова О.В., Злобина Т.И., Склянова М.В.</i> Артропатия жакку при системной красной волчанке.....	115
<i>Бурков С.Г., Арутюнов А.Т., Никифоров П.А.</i> Лечение НПВП-гастропатий в поликлинической практике.....	116
<i>Трескова М.С., Злобина Т.И., Казанцева Н.Ю.</i> Системная красная волчанка и беременность	118
<i>Сергеева И.Г., Якубович А.И.</i> Клиническое наблюдение сочетания папулонекротического васкулита кожи со склеродермией	120

ИСТОРИЯ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Малов И.В., Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю.</i> Профессор Ю.А. Горяев – заведующий кафедрой и проректор (к 75-летию со дня рождения)	121
<i>Злобина Т.И., Горяев Ю.А., Калягин А.Н.</i> Иркутскому городскому ревматологическому центру – 40 лет.....	124

ЛЕКЦИИ

<i>Верлан Н.В.</i> Вопросы безопасности фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп	126
---	-----

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Приказ №444 от 27 июня 2007 г. «О мерах по совершенствованию организации ревматологической медицинской помощи населению Российской Федерации»	128
Приказ №29 от 15 января 2007 г. «О совершенствовании организации ревматологической помощи детям в Российской Федерации».....	130

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

<i>Меньшикова Лариса Васильевна</i> (к 50-летию со дня рождения).....	132
---	-----

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПЛАНЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ НА ФОНЕ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕГО ПРИЕМА БИСФОСФОНАТОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИБАНДРОНАТА

S.E. Papapoulos, R.C. Schimmer

(Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland)

Резюме. Бисфосфонаты снижают скорость костной резорбции и костного ремоделирования и при ежедневном приеме уменьшают риск переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Изменения костного ремоделирования в продолжительные периоды между приемами препарата могут быть различными, что по настоящее время свидетельствует о недостаточной эффективности таких режимов в плане предотвращения переломов. Для оценки корреляции между приемом интермиттирующей терапией бисфосфонатами, изменениями костной резорбции и риском переломов мы проанализировали данные рандомизированных клинических исследований ибандроната - бисфосфоната, назначавшегося женщинам с остеопорозом перорально или внутривенно в различных дозировках и с различными интервалами между введением доз. Полученные данные свидетельствуют о том, что степень снижения риска переломов определяется подавлением скорости костной резорбции в конце интервала без приема препарата, а не его колебанием после приема бисфосфонатов, при условии, что эти колебания происходят в пределах, нормальных для пременопаузальных женщин значений. Кроме того, для обеспечения эффективности интермиттирующих режимов приема бисфосфонатов удлинение периода между приемами препарата должно быть компенсировано более высокой кумулятивной дозой. Экстраполяция этих выводов на весь класс препаратов ограничена возможными, хотя бы и небольшими, различиями между основными фармакологическими характеристиками лекарств.

Ключевые слова: бисфосфонаты, ибандронат, костная резорбция, остеопороз, переломы.

Бисфосфонаты широко применяются для лечения постменопаузального остеопороза. При ежедневном приеме они подавляют костную резорбцию и метаболизм костной ткани, увеличивают минеральную плотность кости (МПК), поддерживают или улучшают структурные свойства кости, благодаря чему снижают риск переломов [1 – 19]. Однако ежедневный прием азотсодержащих бисфосфонатов неудобен в связи с необходимостью строго соблюдения инструкций по приему препаратов; кроме того, возможно развитие неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти обстоятельства ухудшают приверженность лечению и способны снизить терапевтическую эффективность бисфосфонатов [20, 21]. Для преодоления этих проблем была создана более удобная форма для еженедельного приема, которая представляла собой семь суточных доз препарата [22, 23], что сопровождалось улучшением приверженности лечению [24, 25]. Увеличение интервала между приемами препарата оказалось привлекательным для пациентов [26 – 28]. Однако более ранние попытки назначения бисфосфонатов с частотой меньшей чем один раз в неделю не были успешными в плане снижения риска переломов у пациентов с остеопорозом [29 – 31]. Для изучения механизмов снижения риска переломов при приеме бисфосфонатов с расширенным междозовым интервалом необходимо выявить факторы активности бисфосфонатов в цикле костного ремоделирования. В этой статье мы исследуем эти механизмы с использованием результатов клинических исследований ибандроната - азотсодержащего бисфосфоната, который назначался в различных дозировках и с различными интервалами между введением пациенткам с постменопаузальным остеопорозом.

Костное ремоделирование.

Скелет обновляется на протяжении всей жизни человека: есть данные о том, что в процессе ремоделирования скелет полностью обновляется каждые 10 лет [32]. Это происходит при помощи временных анатомических структур, которые называются «базисными многоклеточными единицами» (БМЕ). Каждая БМЕ состоит из группы остеокластов и группы остеобластов, которые располагаются в передней и задней частях данной структуры, соот-

ветственно, и поддерживается кровеносными сосудами, нервами и соединительной тканью. Остеокласты резорбируют костную ткань, а остеобласты подходят к резорбированному участку и формируют новый матрикс, который затем минерализуется; этот процесс называется «сопряжением». Жизненные циклы остеокластов и остеобластов различаются: остеокласт живет приблизительно 2 недели, а остеобласт – 3 месяца. Баланс между пулом новых клеток и продолжительностью их жизни очень важен для поддержания костного гомеостаза, а при заболеваниях костей он нарушается. При остеопорозе удлиненный жизненный цикл остеокластов и укороченный жизненный цикл остеобластов ведет к нарушению баланса между резорбцией и формированием новой кости. Этот дисбаланс выражается преобладанием костной резорбции, что сопровождается потерей костной массы и нарушением костной архитектуры. Указанные изменения в итоге приводят к увеличению хрупкости кости.

В клинической практике костная резорбция и формирование новой кости можно оценить путем определения содержания продуктов деградации коллагена I типа и остеобластов, соответственно. Широко используются такие чувствительные маркеры костной резорбции, как уровень N- и C- телопептидов α-цепи коллагена I типа (NTX и CTX), маркерами же формирования костной ткани являются активность костного изофермента щелочной фосфатазы (киЩФ), остеокальцин и N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP).

Ежедневный прием бисфосфонатов и костное ремоделирование.

Важнейшим фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костной резорбции. Бисфосфонаты захватываются костями преимущественно в активных участках, где они прочно связываются с кристаллами гидроксипафита костной ткани. В процессе резорбции они высвобождаются из минеральной части кости, захватываются остеокластами, при этом активность этих клеток подавляется посредством хорошо изученных внутриклеточных механизмов [33,34]. Бисфосфонаты имплантируются в костную ткань и остаются в ней в течение длительного времени [35]. Благодаря тому что процессы

резорбции и формирования кости сопряжены друг с другом, при приеме бисфосфонатов обновление кости также замедляется. Однако этот процесс происходит медленно, и через 3-6 месяцев после начала лечения процессы ремоделирования протекают с меньшей скоростью. Эти фармакологические эффекты были неоднократно подтверждены в ходе клинических исследований. Например, при ежедневном приеме бисфосфонатов для лечения остеопороза наблюдается снижение маркеров костной резорбции до пременопаузальных значений, которое достигает максимума через 3 месяца и в дальнейшем поддерживается на этом уровне. Данный эффект был продемонстрирован на примере ежедневного приема алендроната, ибандроната, памидроната и ризедроната продолжительностью до 10 лет [12, 36–38], при этом накопление бисфосфонатов в костях не ассоциировалось с отрицательным кумулятивным эффектом на ремоделирование кости.

Подавление резорбции кости под действием бисфосфонатов приводит к снижению площади ремоделирования, уменьшению порозности кортикальной пластинки и увеличению вторичной минерализации кости, причем все это сопровождается повышением минеральной плотности кости (МПК). Кроме того, под влиянием бисфосфонатов сохраняется целостность костных трабекул и предотвращается их перфорация. На основании результатов клинических исследований [39] было высказано предположение о том, что снижение скорости костного ремоделирования является важным компонентом эффекта бисфосфонатов в плане предотвращения переломов. Это было доказано на примере алендроната и ризедроната путем анализа индивидуальных данных пациентов, участвовавших в Интервенционном Исследовании по Переломам (Fracture Intervention Trial; FIT) и исследовании «Эффективность Терапии Ризедронатом в плане Позвоночных Переломов» (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy; VERT) [40, 41].

Дозирование бисфосфонатов при их приеме с расширенным интервалом между введением доз. Принципы и вопросы.

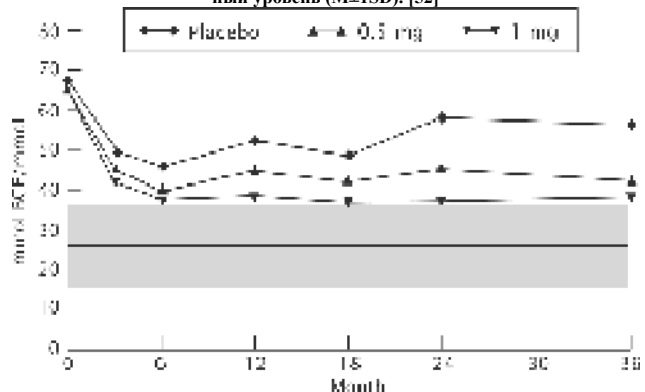
На эффективность и продолжительность действия бисфосфонатов при их назначении с большим интервалом между введением могут влиять несколько факторов. К ним относятся исходная скорость костного метаболизма, степень костной связности и антирезорбтивная активность бисфосфонатов, доза и интервал между введением доз.

На основании того, что продолжительность жизни остеокласта составляет примерно 2 недели, а бисфосфонаты сохраняются на костной поверхности более длительное время, было высказано предположение о том, что назначение той же дозы с интервалом 1 раз в неделю будет оказывать эффект на костное ремоделирование и МПК, сопоставимый с таковым при ежедневном приеме препарата. [42]. Было показано, что ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов обладают сопоставимыми механизмом действия, а степени подавления костного ремоделирования и повышения МПК не отличаются [22, 23]. Таким образом, ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов фармакологически эквивалентны друг другу, и ранее для обозначения лечения с промежутком между дозированием более 2 недель нами был предложен термин интермиттирующий, или циклический, прием препарата [43].

Более ранние попытки назначения пациентам с остеопорозом бисфосфонатов в интермиттирующем режиме не подтвердили свою эффективность в плане предотвращения переломов. Например, при назначении этидроната перорально в течение 2 недель каждые 3 месяца было продемонстрировано снижение риска перелома позвонков через 2 года [44], однако через 3 года [29] данный эффект у этих же пациентов не наблюдался. Не отмечалось и снижение риска остеопоротических переломов при пероральном назначении тилудроната в двух различных дозировках в течение 1 недели ежемесячно [30]. Также предпринимались

попытки интермиттирующего назначения азотсодержащих бисфосфонатов, чаще с интервалом между введением доз в 3 месяца [45-51]. Однако в таких исследованиях не оценивалась частота переломов. Первым исследованием, в котором изучалась частота переломов на фоне интермиттирующего приема азотсодержащих бисфосфонатов, было исследование внутривенной формы ибандроната. В этом двойном слепом плацебоконтролируемом испытании оценивалась эффективность двух дозировок ибандроната (0,5 мг и 1,0 мг) по сравнению с плацебо. Препарат вводился внутривенно каждые 3 месяца на протяжении 3 лет женщинам с постменопаузальным остеопорозом [31]. Эти однократные дозы ибандроната обеспечивают суммарную годовую кумулятивную дозу, равную 2 мг и 4 мг, соответственно. Каждые 3 месяца до введения ибандроната в образцах крови измерялись уровни маркеров костной резорбции (резидуальные уровни). Было выявлено дозозависимое снижение резидуальных показателей костной резорбции. Однако, несмотря на то что изменение резидуальных показателей было сопоставимо с таковым при ежедневном назначении бисфосфонатов, величина снижения была небольшой (на 10–20% ниже уровня, достигнутого при приеме плацебо) и оставалась выше, чем у женщин в пременопаузе (рис. 1) Эти изменения костной резорбции ассоциировались с относительно небольшим увеличением МПК позвонков [3,9% (3,6%, 4,3%) и 4,9% (4,6%, 5,3%) для 0,5 мг и 1,0 мг, соответственно, через 3 года] и незначительной тенденцией к снижению риска переломов. Очевидно, что для достижения оптимальной эффективности необходимо было пересмотреть дозы и/или интервал между дозированием. Этот пример иллюстрирует основные сложности при разработке интермиттирующих режимов.

Рис. 1. Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших одну внутривенную инъекцию плацебо, ибандроната 0,5 мг и ибандроната 1,0 мг каждые 3 месяца. Показаны средние геометрические значения. Образцы были получены до назначения ибандроната (резидуальные значения). Адаптировано из [37]. Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (M±1SD). [52]



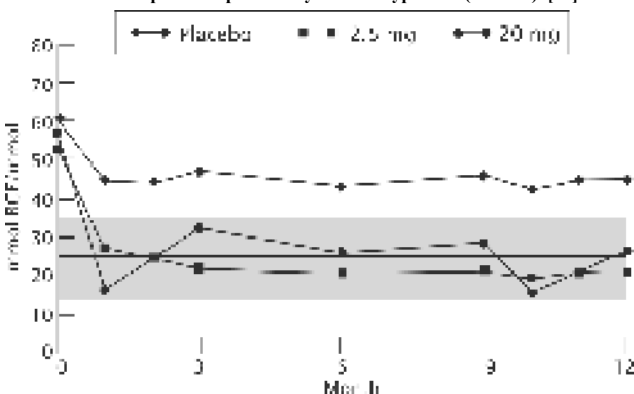
Данное исследование было чрезвычайно важным для дальнейшего понимания факторов эффективности интермиттирующих режимов. Было четко показано, что увеличение МПК, сопоставимое или большее, чем наблюдавшееся при приеме кальцитонина и ралоксифена, не привело к повышению МПК. Это наблюдение подчеркивает решающую роль адекватного снижения костной резорбции в данном процессе. Также возник дополнительный вопрос относительно влияния кратковременного назначения бисфосфонатов. Как указывалось выше, определялись только резидуальные значения маркеров костной резорбции. Однако ранее было показано, что вскоре после внутривенного введения бисфосфонатов (даже при дозах, использованных в описанном выше исследовании) отмечается значительное снижение уровня маркеров костной резорбции, который затем вновь повышается в течение месяцев без введения препарата и достигает резидуальных значений непосредственно перед введением новой дозы [53]. Остается вопрос: является ли значительная ве-

личина колебаний уровня костной резорбции причиной неадекватной защиты скелета, или эффективность в плане предотвращения переломов определяется окончательно достигнутым резидуальным значением, или же значение имеют оба фактора? С теоретической точки зрения, интересно будет выявить взаимосвязь между площадью под кривой (ППК) и эффективностью в плане предотвращения переломов интермиттирующих режимов приема препарата, однако для такого анализа недостаточно экспериментальных данных.

Эффективные режимы.

Результаты испытаний ибандроната [31] показали, что прежде чем начинать длительные исследования, необходимо тщательно определить дозу и интервал между дозированием при интермиттирующем режиме. В этих исследованиях планируется, при наличии возможности, сравнивать эффекты с таковыми исследований режимов ежедневного приема с предсказуемыми результатами. Такой подход был применен при исследовании перорального ибандроната. Во II фазе исследования женщины с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы в следующие группы: ежедневный пероральный прием (2,5 мг), интермиттирующий прием (20 мг через день – 12 доз каждые 3 месяца; интервал между дозами > 2 месяцев) или плацебо [54]. С учетом низкой биодоступности пероральных бисфосфонатов (около 0,6%) эти режимы обеспечивают суммарную годовую дозу, примерно равную 6 мг, что больше, чем в исследованиях с использованием внутривенного ибандроната (2 и 4 мг ежегодно). В проведенном исследовании более частые измерения уровня маркеров костной резорбции обеспечивают получение более полной информации об эффекте препарата по сравнению с исследованиями, в которых измеряются только резидуальные значения. При ежедневном приеме ибандроната отмечено снижение резорбции на 60-70%, был достигнут пременопаузальный уровень, причем при ежедневном назначении бисфосфонатов данный уровень эффективности являлся ожидаемым (Рис. 2). В группе ин-

Рис. 2 Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших плацебо или ибандронат перорально в дозе 2,5 мг в сутки или 20 мг через сутки – 12 доз каждые 3 месяца. Показаны средние геометрические значения. Образцы были получены до назначения ибандроната (резидуальные значения) Дополнительно образцы забирались на 1, 2 и 10, 11 месяцы. Адаптировано из [54]. Затененная область отражает пременопаузальный уровень ($M \pm 1SD$). [52]



термиттирующего режима результаты были иными. Через месяц после начала лечения уровень костной резорбции был ниже, чем в группе ежедневного приема. Затем скорость костной резорбции стала медленно нарастать, однако уровень резидуальных значений оставался в пределах, соответствующих пременопаузальному, а его значительных колебаний отмечено не было, он оставался таким же, как и при ежедневном приеме препарата. Эти изменения в костной резорбции на фоне обоих режимов приема ибандроната сопровождалось значительным и эквивалентным повышением МПК позвонков через 2 года. Таким образом, возможным является как достижение эффекта, очень близкого к достигнутому при ежедневном приеме, так и поддержание резидуального уровня костных маркеров в

пределах пременопаузальных значений при интермиттирующем режиме, в данном случае при интервале между дозированием более 2 месяцев. Если предположение о важности связи между снижением скорости костного ремоделирования и эффективностью бисфосфонатов верно, то интермиттирующий режим должен снизить риск переломов у женщин, страдающих остеопорозом. Эта гипотеза была проверена в клиническом исследовании III фазы BONE, где частота переломов позвонков была первичной конечной точкой, по которой определялась эффективность ежедневного и интермиттирующего режимов приема ибандроната, описанных выше [14].

Как сообщалось ранее, режимы ежедневного перорального и интермиттирующего приема ибандроната значительно снижают частоту новых переломов позвонков у женщин, страдающих остеопорозом – через 3 года лечения на 62% и 50%, соответственно. [14]. Впервые была показана эффективность интермиттирующего режима приема ибандроната в проспективном исследовании, задачей которого было ответить на этот вопрос. На фоне ежедневного приема ибандроната, так же как и других бисфосфонатов, наблюдалось ожидаемое снижение костной резорбции и снижение риска переломов. Резидуальные значения на фоне интермиттирующего приема были выше, чем на фоне ежедневного приема, но оставались в пределах пременопаузальных значений [37]. Результаты этого исследования показывают, что изменения костной резорбции не являются определяющими эффективностью в плане предотвращения переломов, при условии, что эти колебания не чрезмерны и происходят в пределах пременопаузального уровня.

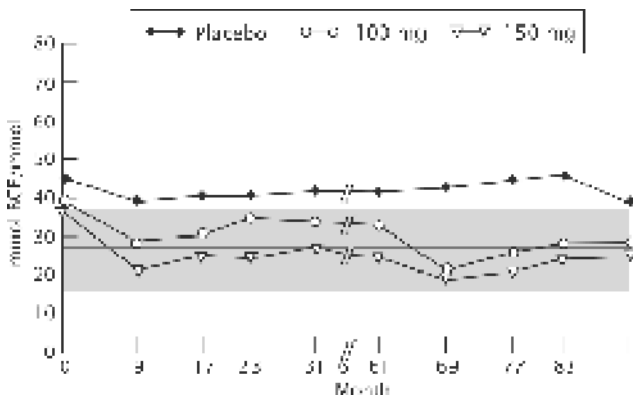
Общая доза бисфосфонатов.

В исследовании, о котором шла речь выше, предполагалось, что для обеспечения оптимальной эффективности общая доза бисфосфонатов, которая назначается с соответствующими интервалами, должна быть не ниже, чем общая доза препарата при ежедневном приеме. Для ибандроната эта доза составляет 6 мг в год или более. Также в исследовании были получены данные о терапевтических режимах при интермиттирующем приеме ибандроната. Степени снижения риска переломов, хоть и незначительно, отличалась при применении двух различных режимов: она была выше при ежедневном приеме ибандроната. Также было показано, что степень подавления резидуальных значений костной резорбции и последующий прирост МПК оказались менее выраженными при интермиттирующем режиме, чем при ежедневном приеме [14,37]. Эти результаты согласуются с выводами, полученными при фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании связи между различными режимами перорального приема алендроната и изменениями МПК в отдаленном периоде. Сообщалось, что, несмотря на то что в течение 10 лет лечения дозы при еженедельном приеме терапевтически эквиваленты таковым при ежедневном приеме, более редкое назначение такой же суммарной дозы эквивалентным не является [55]. Эти экспериментальные данные, полученные при моделировании, говорят о том, что для достижения абсолютной эквивалентности ежедневному режиму приема можно назначать более высокие дозы при интермиттирующем режиме введения. Для ибандроната эта гипотеза была подтверждена фармакокинетическим/фармакодинамическим моделированием с использованием данных клинических исследований [56] и затем была проверена клинически.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом пилотном исследовании изучен эффект ежемесячного приема ибандроната на костную резорбцию [57]. На основании результатов, полученных в предшествующих исследованиях по интермиттирующему приему ибандроната, данных, полученных при моделировании, и вышеупомянутой гипотезы были исследованы 2 дозы ибандроната, 100 мг и 150 мг ежемесячно (суммарная месячная доза при ежедневном приеме ибандроната состав-

ляет 75 мг). Эти две дозы соответствуют годовым кумулятивным дозам ибандроната, примерно равным 7 мг и 11 мг, соответственно. Отмечалось дозозависимое снижение костной резорбции, при этом более высокие дозы снижали интенсивность костной резорбции до пременопаузального уровня (Рис. 3). Кроме того, ответ на лечение, за исключе-

Рис. 3 Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших плацебо или ибандронат перорально в дозе 2,5 мг в сутки, 100 мг ежемесячно или 150 мг ежемесячно. Показаны средние геометрические значения. Ибандронат назначался в дни 1, 31 и 61, в эти же дни брались образцы до назначения бисфосфоната. Адаптировано из [57]. Затемненная область отражает пременопаузальный уровень ($M \pm 1SD$). [52]



нием небольших колебаний, не отличался от такового при ежедневном приеме ибандроната. Аналогичные данные приводятся и в резюме Geusens и соавт. [58]. Таким образом, эта гипотеза была подтверждена фармакологически и стала основанием для создания дизайна исследования III фазы, в котором сравнивался ежемесячный прием с эффективным ежедневным режимом [59]. Его результаты подтвердили, что для оптимальной фармакологической эквивалентности ежедневному режиму месячный перерыв в приеме препарата должен быть компенсирован более высокой суммарной дозой ибандроната. При этом на фоне приема 2,5 мг в день и 100 мг в месяц эффект препарата одинаков и статистически достоверных различий не отмечается [59,60]. Более того, эффект может быть улучшен при применении более высоких доз. Было показано, что прием 150 мг ежемесячно в большей степени подавляет костную резорбцию и способствует увеличению МПК [59,60]. Более выраженное подавление костной резорбции и повышение МПК могут привести к повышению эффективности в плане предотвращения переломов. Вауер и соавторы ранее сообщали, что более выраженное снижение активности костно-специфической щелочной фосфатазы при ежедневном приеме алендроната ассоциируется с меньшей частотой переломов шейки бедра и других внепозвоночных переломов; данных в пользу того, что зависимость между изменением уровня маркеров и риском переломов является нелинейной, не получено. Таким образом, вполне возможно, что для предотвращения таких переломов требуется более выраженное снижение костного метаболизма под действием бисфосфонатов.

Связь между дозой бисфосфонатов и интервалом дозирования также изучалась в клинических исследованиях с применением внутривенных инъекций ибандроната. В одной такой работе изучался эффект 1 мг (4 мг ежегодная системная доза) и 2 мг (8 мг ежегодная системная доза) ибандроната, который вводился внутривенно с интервалом в 3 месяца по сравнению с плацебо на костный метаболизм и МПК [61]. По сравнению с дозой 1 мг, на фоне введения 2 мг отмечалось более выраженное снижение резидуальных значений костной резорбции на 3-й, 6-й и 12-й месяцы лечения. Более того, резидуальные уровни костной резорбции через 3 месяца достигли средних пременопаузальных значений и оставались такими на протяжении всего периода лечения. Вместе с изменениями уровня костной резорбции на фоне введения 2 мг отмечалось значительное повышение МПК позвонков

[5,0±4,4% по сравнению с 2,8±3,7%, $p < 0,0001$] и шейки бедра (2,9% по сравнению с 2,2%, $P < 0,02$) через 1 год. Важно то, что снижение скорости костного метаболизма и прирост МПК на фоне введения 2 мг внутривенно были сопоставимыми с таковыми при пероральном ежедневном приеме, при которых отмечалось повышение эффективности в плане предотвращения переломов. Данное исследование подтвердило, что дозы ибандроната, изученные ранее [31], были субоптимальными, и подтвердило мнение о том, что для обеспечения соответствующей эффективности суммарная годовая системная доза ибандроната должна составлять 6 мг или более. Однако снижение костной резорбции в конце трехмесячного периода при использовании 2 мг внутривенно вводимого ибандроната не подтвердилось в других исследованиях [53,61,62]. Таким образом, для обеспечения оптимального эффекта внутривенного ибандроната необходимо скорректировать либо дозу препарата, либо интервал между введением доз. Применимость в клинической практике этого общего принципа для внутривенных бисфосфонатов была доказана по переносимости одной внутривенной дозы. Для ибандроната это было достигнуто при помощи поддержания стабильной дозы или укорочения интервала между введением доз или увеличения дозы при сохранении прежней частоты введения препарата (каждые 3 месяца). Исходя из этого, для следующего исследования были выбраны дозы внутривенного ибандроната — 3 мг каждые 3 месяца и 2 мг каждые 2 месяца. Исследование проводилось в сравнении с ежедневным пероральным приемом 2,5 мг в день ибандроната у женщин с остеопорозом. Как и ожидалось, на фоне обоих режимов отмечалось одинаковое подавление костной резорбции, сопоставимое со снижением на фоне ежедневного приема бисфосфонатов [63]. Кроме того, при применении внутривенных режимов отмечался значительный прирост МПК [63].

Эти данные позволяют заключить, что для обеспечения оптимального дизайна и эффективности интермиттирующего режима пероральных или внутривенных бисфосфонатов дозу необходимо адаптировать к интервалу между введением препарата. В случае с ибандронатом является очевидным то, что годовая системная доза 4 мг не достаточна, при этом более высокие дозы обеспечивают лучший ответ. Для значимого снижения костной резорбции годовая системная доза должна составлять 11–12 мг при интервале между введениями препарата в 1–3 месяца. С учетом различной активности препаратов из группы бисфосфонатов, эти дозы составляют от 30 мг для алендроната до 4 мг для золедроната. В предварительных исследованиях было показано, что эти дозы при внутривенном введении в течение 1 года подавляют костную резорбцию у пациентов с остеопорозом [51,64]. Эти результаты соотносятся с данными о различной антирезорбтивной активности трех бисфосфонатов. Кроме подавления костной резорбции, внутривенное назначение 30 мг алендроната (7,5 мг в день в течение 4 дней подряд) привело к повышению МПК на 5% через 1 год. Кумулятивная доза перорального алендроната (10 мг в день) через 1 год составляет около 24 мг (при абсорбции 0,65%); то есть на 6 мг ниже. Несмотря на то что пероральной формы золедроната не существует (для сравнения), предполагается, что эта модель подавления костной резорбции также обеспечивает хорошую эффективность препарата в плане предотвращения переломов.

Заключение. Данные по ибандронату, приведенные в этой статье, показывают, что эффективность бисфосфонатов в плане предотвращения переломов определяется степенью снижения костной резорбции (или метаболизма) к концу периода без приема препарата, а не величиной колебаний скорости костной резорбции (при том что эти колебания происходят в пределах пременопаузального уровня). Во-вторых, общая доза бисфосфонатов при интермиттирующих режимах должна быть выше, чем кумулятивная доза при ежедневном режиме приема за тот же

период. Таким образом, концепция суммарной дозы для одного и того же бисфосфоната, предложенная ранее Vauss и коллегами [65,66], может использоваться лишь при определенных условиях. И, наконец, назначение бисфосфонатов в интермиттирующем режиме в соответствующей дозе будет в основном зависеть от активности препарата и его переносимости, а в последующем это определит интервал между введениями препарата. Экстраполировать эти данные на весь класс бисфосфонатов сложно, так как они основаны только на информации об ибандронате. Возможно, что между азотсодержащими бисфосфонатами существуют незначительные различия в способности связываться с костью, которые могут повлиять на их распределение, связывание и высвобождение из кости [67,68]. Подобные различия способны изменять их фармакодинамику. Однако имеющиеся ограниченные данные по другим препаратам из группы бисфосфонатов согласуются с приведенными выше выводами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - Vol. 333. - P. 1437-1443.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. // *Lancet.* - 1996. - Vol. 348. - P. 1535-1541.
3. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. // *JAMA.* - 1998. - Vol. 280. - P. 2077-2082.
4. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. // *Osteoporos Int.* - 1999. - Vol. 9. - P. 461-468.
5. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2000. - Vol. 85. - P. 4118-4124.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. // *JAMA.* - 1999. - Vol. 282. - P. 1344-1352.
7. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. // *Osteoporos Int.* - 2000. - Vol. 11. - P. 83-91.
8. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. // *N Engl J Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 333-340.
9. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. // *Endocr Rev.* - 2002. - Vol. 23. - P. 508-516.
10. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. // *Endocr Rev.* - 2002. - Vol. 23. - P. 517-523.
11. Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. // *Osteoporos Int.* - 2005. - Vol. 16. - P. 468-474.
12. Brunsen C, Papapoulos SE, Lips P, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomised, placebocontrolled clinical trial with a 2-year extension. // *J Bone Miner Res.* - 2002. - Vol. 17. - P. 1057-1064.
13. McCloskey E, Selby P, Davies M, et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. // *J Bone Miner Res.* - 2004. - Vol. 19. - P. 728-736.
14. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. // *J Bone Miner Res.* - 2004. - Vol. 19. - P. 1241-1249.
15. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, et al. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. // *Calcif Tissue Int.* - 2003. - Vol. 73. - P. 423-432.
16. Recker R, Masarachia P, Santora A, et al. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. // *Curr Med Res Opin.* - 2005. - Vol. 21. - P. 185-194.
17. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. // *Bone.* - 2001. - Vol. 29. - P. 185-191.
18. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. // *Bone.* - 2000. - Vol. 27. - P. 687-694.
19. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A, Manhart MD. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. // *Bone.* - 2004. - Vol. 34. - P. 736-746.
20. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. // *Osteoporos Int.* - 2004. - Vol. 15. - P. 1003-1008.
21. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. // *Mayo Clin Proc.* - 2006. - Vol. 81. - P. 1013-1022.
22. Schmitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. // *Aging Clin Exp Res.* - 2000. - Vol. 12. - P. 1-12.
23. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. // *Calcif Tissue Int.* - 2002. - Vol. 71. - P. 103-111.
24. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. // *Curr Med Res Opin.* - 2005. - Vol. 21. - P. 1453-1460.
25. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. // *Mayo Clin Proc.* - 2005. - Vol. 80. - P. 856-861.
26. Simon J, Lewiecki E, Smith M, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomised, open-label, crossover study. // *Clin*

27. Kendler D, Kung AW, Fuleihan Gel-H, et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. // *Maturitas.* - 2004. - Vol. 48. - P. 243-251
28. Emkey R, Koltum W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, crossover trial: the BonivaAlendronate Trial in Osteoporosis. // *Curr Med Res Opin.* - 2005. - Vol. 21. - P. 1895-1903.
29. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. // *Am J Med.* - 1993. - Vol. 95. - P. 557-567.
30. Reginster JY, Christiansen C, Roux C, et al. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis. // *Osteoporos Int.* - 2001. - Vol. 12. - P. 169-177.
31. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut III CH, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. // *Bone.* - 2004. - Vol. 34. - P. 890-899.
32. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. // *Endocr Rev.* - 2000. - Vol. 21. - P. 115-137.
33. Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. // *Mini Rev Med Chem.* - 2004. - Vol. 4. - P. 711-718.
34. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanism of action of bisphosphonates. // *Curr Pharm. Res.* - 2003. - Vol. 11. - P. 196-204.
35. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3Halendronate and 3H-Etidronate in rat and mouse bones. // *Bone.* - 1996. - Vol. 19. - P. 281-290.
36. Bone HG, Hosking D, Devogalaer J-P, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. // *N Engl J Med.* - 2004. - 350. - P. 1189-1199.
37. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. // *Osteoporos Int.* - 2004. - Vol. 15. - P. 792-798.
38. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. // *Calcif Tissue Int.* - 2004. - Vol. 75. - P. 462-468.
39. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2002. - Vol. 87. - P. 1586-1592.
40. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. // *J Bone Miner Res.* - 2004. - Vol. 19. - P. 1250-1258.
41. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. // *J Bone Miner Res.* - 2003. - Vol. 18. - P. 1051-1056.
42. Bone HG, Adams S, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. // *Clin Ther.* - 2000. - Vol. 22. - P. 15-28.
43. Cremers SCLM, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis. // *Clin Pharmacokinet.* - 2005. - Vol. 44. - P. 551-570.
44. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. // *N Engl J Med.* - 1990. - Vol. 323. - P. 73-79.
45. Thiebaut D, Burckhardt P, Melchior J, et al. Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride in osteoporosis occurring in the menopause. // *Osteoporos Int.* - 1994. - Vol. 4. - P. 76-83.
46. Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, et al. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (AHBtBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. // *Bone Miner.* - 1991. - Vol. 15. - P. 237-247.
47. Rossini M, Gatti D, Girardello S, et al. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. // *Bone.* - 2000. - Vol. 27. - P. 119-122.
48. Braga V, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. // *Bone.* - 2003. - Vol. 33. - P. 342-345.
49. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, et al. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. // *Osteoporos Int.* - 2000. - Vol. 11. - P. 171-176.
50. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, et al. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. // *Osteoporos Int.* - 1997. - Vol. 7. - P. 488-495.
51. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. // *N Engl J Med.* - 2002. - Vol. 346. - P. 653-661.
52. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. // *J Bone Miner Res.* - 1996. - Vol. 11. - P. 1531-1538.
53. Thiebaut D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. // *Am J Med.* - 1997. - Vol. 103. - P. 298-307.
54. Riis BJ, Ise J, Von Stein T, et al. Ibandronate: A comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. // *J Bone Miner Res.* - 2001. - Vol. 16. - P. 1871-1878.
55. Hernandez CJ, Beaupre GS, Marcus R, Carter DR. Long-term predictions of the therapeutic equivalence of daily and less than daily alendronate dosing. // *J Bone Miner Res.* - 2002. - Vol. 17. - P. 1662-1666.
56. Gieschke R, Reginster J-Y. Successful prediction of biomarker response to oral monthly ibandronate. // *Osteoporos Int.* - 2004. - Vol. 15(Suppl 1). - S97.
57. Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, Bonvoisin B, Barrett J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2005. - Vol. 90. - P. 5018-5024.
58. Geusens P, Walliser J, Rovayo R, et al. Week-by-week effects of monthly ibandronate on biochemical markers of bone resorption: results of a 3-month randomized trial. // *Calcif Tissue Int.* - 2006. - Vol. 78(suppl 1). - S164.
59. Miller PD, McClung M, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. // *J Bone Miner Res.* - 2005. - Vol. 20. - P. 1315-1322.
60. Reginster J-Y, Adams S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. // *Ann Rheum Dis.* - 2006. - Vol. 65. - P. 654-661.
61. Adams S, Felsenberg D, Christiansen C, et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. // *Bone.* - 2004. - Vol. 34. - P. 881-889.
62. Christiansen C, Tanko LB, Warming L, et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. // *Osteoporos Int.* - 2003. - Vol. 14. - P. 609-613.
63. Delmas PD, Adams S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. // *Arthritis Rheum.* - 2006. - Vol. 54. - P. 1838-1846.
64. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. // *J Bone Miner Res.* - 1997. - Vol. 12. - P. 1700-1707.
65. Bauss F, Wagner M, Hothorn LH. Total administered dose of ibandronate determines its

effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. // J Rheumatol. – 2002. - Vol.29. – P.990–998.

66. Baus F, Russell RGG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. // Osteoporosis Int. – 2004. - Vol. 15. – P. 423–433.

67. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. // Bone. -2006. - Vol. 38. – P. 628–636.

68. Papapoulos SE. Mechanisms of action of bisphosphonates: physical chemistry revisited. // Bone. – 2006. - Vol.38. – P. 613–616.

CHANGES IN BONE REMODELING AND ANTIFRACTURE EFFICACY OF INTERMITTENT BISPHOSPHONATE THERAPY: IMPLICATIONS FROM CLINICAL STUDIES WITH IBANDRONATE

S.E. Papapoulos, R.C. Schimmer

(Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel Switzerland)

Bisphosphonates reduce the rate of bone resorption and bone remodeling, and when given daily they decrease the risk of fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Changes in bone remodeling following bisphosphonate administration at extended drug-free intervals follow a different pattern that can account for the lack, up until recently, of significant antifracture efficacy of such regimens. To explore the relationship between intermittent bisphosphonate therapy, changes in bone resorption and fracture risk, we examined data from randomized clinical studies with ibandronate, a bisphosphonate that has been given orally or intravenously at different doses and variable time intervals to women with osteoporosis. Available data show that the magnitude of the reduction of the rate of bone resorption at the end of the drug-free interval rather than the pattern of its fluctuation following bisphosphonate administration determine antifracture efficacy, provided that these fluctuations occur within the range of values of premenopausal women. In addition, for the design of an efficacious intermittent regimen with bisphosphonate, prolongation of the drug-free interval beyond two weeks should be compensated by a dose higher than the cumulative daily dose during this period. Generalization of these conclusions to the whole class is limited by potential subtle differences in basic pharmacological properties of bisphosphonates.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© НАСОНОВ Е.Л. – 2007

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: АКЦЕНТ НА ИНФЛИКСИМАБ И РИТУКСИМАБ

Е.Л. Насонов

(ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов)

Резюме: Представлен анализ современной литературы по проблеме применения антител к фактору некроза опухоли-альфа и поверхностным рецепторам В-лимфоцитов в лечении больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела к ФНО-а, моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов, инфликсимаб, ритуксимаб.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [16, 19]. Однако в последние годы взгляд на РА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается [1,3]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так называемых «генно-инженерных биологических агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [3]. Это послужило основанием для формирования концепции «окна возможности» (window of opportunity) - периода времени в дебюте болезни, в течение которого терапия БПВП оказывает максимальный противовоспалительный и антидеструктивный эффект и в целом улучшает прогноз у пациентов с РА [4,5,30].

Напомним, что ведущим патофизиологическим механизмом РА является необратимый деструктивный воспалительный процесс, поражающий большинство суставов и приводящий к развитию инвалидности. Благоприятный эффект раннего назначения БПВП (в первую очередь метотрексата) в отношении прогрессирования деструкции суставов при РА подтвержден в серии контролируемых исследований и их метаанализе [6,8,12,15,24,26-29,32,35,43,44,46,48]. Однако продолжает оставаться неясным, как долго сохраняются клинические преимущества

раннего назначения «стандартных» БПВП (по сравнению с «поздним»), которые особенно очевидны в первые 1-2 года от начала терапии. Особый интерес представляют материалы исследования NOAR (Norfolk Arthritis Register). В этом проспективном популяционном исследовании, в которое вошли пациенты, впервые заболевшие артритом [8,45], были получены на первый взгляд парадоксальные результаты. Через 5 лет наблюдения оказалось, что у пациентов, которым БПВП были назначены рано (группа 1), прогрессирование деструкции суставов было более выражено, чем у пациентов, которые не получали БПВП или которым БПВП были назначены «поздно» - в среднем через 12 мес от начала болезни (группа 2). Однако при более детальном анализе полученных результатов было установлено, что пациенты группы 2 имели менее «тяжелое» течение болезни, чем в группы 1. С поправкой на показатели «тяжести» заболевания (возраст начала болезни, пол, длительность утренней скованности, титры ревматоидного фактора, концентрация С-реактивного белка (СРБ), число болезненных и припухших суставов и значения индекса (HAQ), раннее (<6 мес) назначение БПВП ассоциировалось с более благоприятным исходом у пациентов с «тяжелым» РА, в то время у пациентов с «умеренно тяжелым» РА время назначения БПВП в меньшей степени влияло на прогрессирование деструкции суставов, по данным рентгенологического исследования в динамике. Кроме того, «раннее» назначение БПВП имело преимущество перед «поздним» (в отношении прогрессирования деструкции суставов через 5 лет наблюдения) у пациентов, у которых до назначения терапии отсутствовали эрозии в суставах.

Эти данные позволяют сделать принципиально важный вывод о том, что ранняя терапия БПВП особенно показана пациентам с прогностически неблагоприятным субтипом РА, для которого характерно быстрое развитие деструкции суставов.

Другая не менее важная проблема - тактика применения и выбор БПВП, а именно насколько «агрессивной» должна быть терапия РА с использованием БПВП в дебюте болезни. Эта проблема специально изучалась в нескольких контролируемых исследованиях, в которых сравнивалась эффективность комбинированной терапии несколькими БПВП (включая глюкокортикоиды) с монотерапией БПВП. Подробный анализ результатов этих исследований выходит за рамки данной публикации. Следует лишь подчеркнуть, что менее чем у половины пациентов, получавших комбинированную терапию, включая наиболее эффективный из существующих в настоящее время «стандартных» БПВП - метотрексат (МТ), удалось приостановить прогрессирование деструкции суставов и полностью подавить клиническую активность болезни, т.е. достигнуть состояния «ремиссии». При этом многие эксперты склонны относить этот эффект не за счет потенцирования эффективности «стандартных» БПВП при сочетании назначении, а за счет мощного противовоспалительного действия глюкокортикоидов [39]. Таким образом, даже при раннем назначении комбинированной терапии «стандартными» БПВП возможность достижения ремиссии, а тем более излечения у большинства пациентов, страдающих РА, представляется сомнительным.

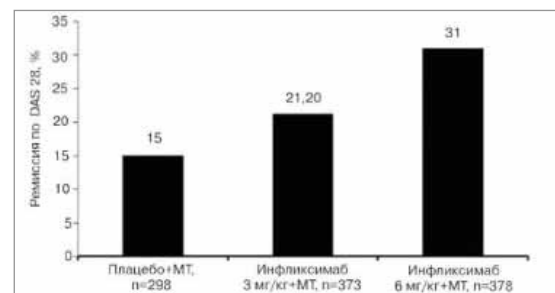
Еще одно важное направление оптимизации фармакотерапии РА связано с тщательным подбором БПВП в зависимости от активности болезни. Принципиально важные результаты были получены в исследовании TICORA (Tight Control of Rheumatoid Arthritis) [22]. В это исследование были включены 110 пациентов с РА (длительность болезни менее 5 лет), которые были разделены на 2 группы. В основной группе целью терапии было достижение низкой активности болезни (DAS44 < 2,4), которую контролировали ежемесячно. У пациентов группы сравнения лечение проводили по стандартному плану, а изменение терапии было основано на мнении ревматолога, а не на стандартизованных показателях динамики активности болезни. У пациентов, ведение которых основывалось на тщательном подборе оптимальной дозы терапии, результаты лечения - снижение активности заболевания и достижение ремиссии, были достоверно лучше, а прогрессирование деструкции суставов было выражено в меньшей степени, чем у пациентов, получавших лечение по традиционной схеме. Примечательно, что у пациентов основной группы приверженность к лечению была выше, а прерывания терапии из-за побочных эффектов ниже, чем в группе сравнения. Следует, однако, подчеркнуть, что данное исследование, хотя и подтверждает точку зрения о принципиальной возможности добиться очень хороших результатов при грамотном лечении РА с использованием «стандартных» БПВП, имеет определенные ограничения в отношении воспроизводимости и возможности генерализации на общую ревматологическую практику. Например, пациенты «интенсивной» группы получали более высокую дозу глюкокортикоидов (внутриартикулярно и внутримышечно) и МТ (17,5 мг/нед) по сравнению со «стандартной» группой (13,5 мг/нед). Поскольку продолжительность исследования TICORA составила только 18 месяцев, остается также не ясным, как долго будут сохраняться преимущества «интенсивного» ведения пациентов по сравнению со стандартным. Известно, что только не более половины пациентов с РА в течение длительного времени могут принимать стандартные БПВП, особенно комбинированную терапию, из-за снижения эффективности или развития побочных эффектов, требующих отмены препаратов.

Ответы на эти вопросы особенно актуальны в свете недавно опубликованных данных исследования BROSG (British Rheumatology Outcome Study Group), в которое

были включены 466 пациентов с длительно текущим РА, находящихся на стабильной терапии БПВП в течение по крайней мере 6 месяцев перед началом исследования [45]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которой велась согласно общепринятым стандартам врачами общей практики, а другая получала активную терапию БПВП с госпитализацией (при необходимости) в стационар для ее подбора. При этом цель терапии максимально возможное подавление клинических и лабораторных признаков активности болезни. Основным выводом этого чрезвычайно важного исследования, результаты которого еще нуждаются в специальном анализе, является то, что у пациентов с длительно текущим РА интенсификация лечения «стандартными» БПВП не имеет существенных преимуществ с точки зрения влияния на качество жизни пациентов (индекс HAQ). В обеих группах больных наблюдали неуклонное нарастание индекса HAQ, несмотря на достоверное снижение активности заболевания в группе получавших более агрессивную терапию. Обсуждая результаты этого исследования, T.Pincus и T.Sokka [31] подчеркивают, что результаты BROSG подтверждают материалы других исследований, свидетельствующих о том, что «неполный» контроль воспаления не предотвращает прогрессирование РА и эффективное подавление воспаления вряд ли достижимо с использованием «стандартных» БПВП.

Начало XXI века ознаменовалось внедрением в клиническую практику нового класса БПВП - так называемых генно-инженерных биологических препаратов, среди которых наиболее эффективным несомненно являются химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО) - инфликсимаб (ремикейд) [2]. Более высокая эффективность комбинированной терапии инфликсимабом и МТ (по сравнению с монотерапией МТ) у пациентов с тяжелым РА подтверждена в серии РКИ и при их метаанализе [2]. Хотя «ранний» РА и является «официальным» показанием для применения этого препарата, результаты его применения в дебюте РА пока не столь многочисленны и заслуживают специального обсуждения. Еще в процессе субанализа материалов исследования ATTRACT, в котором из 428 включенных в исследование пациентов у 82 длительность заболевания была меньше 3 лет, было показано, что комбинированная терапия инфликсимабом и МТ имеет очевидные преимущества перед монотерапией МТ в отношении влияния на динамику деструктивных изменений в суставах [7]. Эти данные были подтверждены и расширены материалами международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) ASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset), в исследование были включены 1049 пациентов, длительность лечения составила 46 нед [42]. Установлено, что на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и МТ у большего числа пациентов удается достигнуть состояния «ремиссии» (рис. 1) и добиться

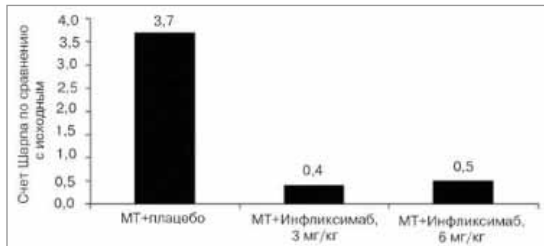
Рис. 1. Исследование «ASPIRE»: частота ремиссий у пациентов с «ранним» РА на фоне лечения МТ и МТ+инфликсимабом.



существенного замедления прогрессирования деструкции суставов (рис. 2), чем на фоне монотерапии МТ.

С точки зрения подбора пациентов, которым особенно показано раннее назначение комбинированной тера-

Рис. 2. Исследование «ASPIRE»: прогрессирование деструкции суставов на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и инфликсимабом.



пии инфликсимабом и МТ, особый интерес представляет исследование [39], в которое были включены пациенты с ранним (длительность болезни менее 6 мес) РА, имеющим маркеры неблагоприятного прогноза (критерии PISA - Persistent Inflammatory Symmetrical Arthritis) [34]. Установлено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию, эффективность лечения, судя по динамике признаков воспаления суставов (по данным магнитно-резонансной томографии), образованию новых эрозий и клинической активности по критериям ACR (ACR 50-78% vs. 40%, ACR 70-67% по сравнению с 30% соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях), была существенно выше, чем у пациентов, леченных МТ. Через 1 год терапии 70% пациентов, получавших комбинированную терапию, достигли ремиссии по критерию DAS 28.

Особое значение для формирования научно обоснованных подходов ведения пациентов с ранним РА имеет исследование BeST (Behandel Strategienn), в которое были включены 502 пациента с РА длительностью менее 2 лет [21]. Пациенты были разделены на 4 группы:

- группа 1 (последовательная монотерапия): монотерапия МТ, при отсутствии эффекта МТ заменяли на сульфасалазин или лефлуномид, или МТ и инфликсимаб;
- группа 2 («step-up» комбинированная терапия): МТ в комбинации (при отсутствии эффекта) с сульфасалазином, гидроксихлорохином и глюкокортикоидом; затем МТ в комбинации с инфликсимабом;
- группа 3 («step-up» тройная комбинированная терапия): МТ в комбинации с сульфасалазином, глюкокортикоидом в высоких дозах (при необходимости сульфасалазин заменяли циклоспорином, а затем МТ и инфликсимабом);
- группа 4: комбинированная терапия МТ и инфликсимабом (при необходимости добавлялся лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин и преднизолон).

К особенностям протокола этого исследования следует отметить следующее:

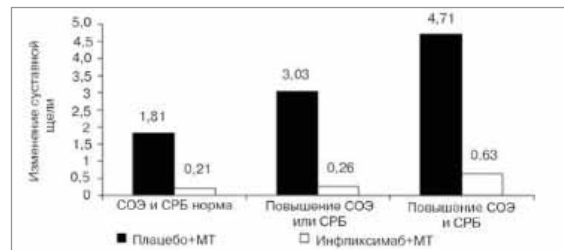
1. Достижение низкой активности заболевания (DAS44<2,4).
2. Интенсивный мониторинг эффективности терапии - при отсутствии эффекта (снижение DAS44<2,4) изменяли протокол по разработанному алгоритму.
3. При достижении эффекта (DAS44<2,4) осуществляли переход на монотерапию, причем отмену всегда начинали с глюкокортикоидов и инфликсимаба.
4. При обострении заболевания возобновляли терапию, однако глюкокортикоиды назначали не более 1 раза.
5. Длительность наблюдения пациентов составила не менее 5 лет.

К концу года исследования клиническое улучшение отмечено во всех группах, но у пациентов групп 3 и 4 имела более быстрая положительная динамика клинических симптомов и улучшение функции суставов. Снижение активности заболевания (DAS44<2,4) достоверно чаще было достигнуто в группе 3 (71%) и группе 4 (74%), чем в первых двух группах (53%; $p < 0,004$). Кроме того, в группах 3 и 4 отмечена более быстрая и выраженная положительная динамика индекса HAQ. Отмечено также, что образование новых эрозий суставов было достоверно ниже у пациентов, получавших инфликсимаб, чем в других группах больных ($p < 0,028$). Предварительный анализ 2 и 3 лет лечения показал следующее: неэффективность на-

чальной терапии реже имела место у пациентов, получавших инфликсимаб. Так, в группе 1 исходная терапия была эффективна только у 33% пациентов, в группе 2 - у 30%, в группе 3 - у 58%, а в группе 4 - у 72%. Через 2 года наблюдения 67 из 120 пациентов группы 4 смогли прекратить прием инфликсимаба и продолжали принимать только метотрексат (средняя доза 12,6 мг/нед) и только 30 (25%) пациентов «не ответили» на лечение МТ и инфликсимабом. Через 3 года после отмены инфликсимаба у 61 (91%) из 67 пациентов сохранялась низкая активность заболевания. Среди них 45 оставались на поддерживающих дозах МТ (в среднем 12 мг/нед), а у 16 развилась ремиссия, что позволило отменить БПВП. Таким образом, через 3 года наблюдения 53% пациентов смогли отменить инфликсимаб и сохраняли низкую активность на монотерапии МТ. При этом у 17 (27%) из 64 пациентов развилась стойкая ремиссия. Примечательно, что через 1 и 2 года в группе 1 20 и 26% пациентов соответственно были вынуждены перейти на прием МТ и инфликсимаба.

Возвращаясь к вопросу о том, каким пациентам с РА особенно показана комбинированная терапия инфликсимабом и МТ в дебюте заболевания, следует рассмотреть данные исследования ASPIRE [40,41]. Детальный анализ материалов этого исследования показал, что у пациентов, получавших монотерапию МТ, прогрессирование деструкции суставов достоверно ассоциировалось с базальным увеличением концентрации СРБ (более 30 мг/л) и СОЭ (>52 мм/ч), а также высоким суставным счетом. Примечательно, что у пациентов, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и МТ, ни один из этих параметров не коррелировал с прогрессированием суставной деструкции (рис. 3), которая была минимальной на

Рис. 3. Исследование «ASPIRE»: изменение ширины суставной щели к 54-й неделе



протяжении всего периода наблюдения. Предварительный анализ исследования BeST показал, что терапия раннего РА с использованием инфликсимаба (и высоких доз глюкокортикоидов) эффективно подавляет прогрессирование деструкции суставов у пациентов, имеющих такие маркеры неблагоприятного прогноза, как носительство HLA-DR4 («shared» эпитопа), увеличение концентрации антител к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидный фактор [11].

Эти данные убедительно свидетельствуют о том, комбинированная терапия инфликсимабом и МТ при раннем РА высокоэффективна, позволяет добиться ремиссии у трети больных и является методом выбора у пациентов с тяжелым быстро прогрессирующим РА, для которого характерна быстрая инвалидизация и в целом неблагоприятный прогноз.

До недавнего времени патогенетические механизмы развития РА рассматривались главным образом с точки зрения дефектов Т-клеточной иммунорегуляции и гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли (ФНО)-а, а также интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 [9,18,38]. Это послужило основанием для широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов ФНО-а, к которым относятся химерные (инфликсимаб) и полностью человеческие антитела к ФНО-а и др. [2, 37], и рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1. Применение этих препаратов, в первую очередь ингибиторов ФНО-а, позволило добиться поразительных успехов в лечении РА, которые были недостижимы при при-

менении «стандартных» химических БПВП и глюкокортикоидов. Тем не менее остается немало пациентов, которые резистентны к ингибиторам ФНО-а, имеют серьезные противопоказания к их применению, а у ряда больных могут развиться тяжелые побочные эффекты. Кроме того, РА весьма гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевания, а гиперпродукция ФНО-а является хотя важнейшим, но далеко не единственным механизмом воспаления и тканевой деструкции при РА.

Напомним, что одна из первых концепций иммунопатогенеза РА основывалась на представлении об этом заболевании, не как о «Т-клеточной цитокинзависимой» патологии, а как о В-клеточной иммунокомплексной болезни, в развитии которой основное значение придавали синтезу ревматоидных факторов (РФ) [25,50]. Действительно, РФ, представляющий собой аутоантитела, специфически реагирующие с константным участком IgG1, обнаруживается в сыворотках более чем 80% страдающих РА, а «серопозитивность» по РФ ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. РФ (РФ-содержащие иммунные комплексы) обладают выраженным патогенным потенциалом. С другой стороны, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о фундаментальной роли В-лимфоцитов в иммунопатогенезе РА. Например, при изучении экспериментального артрита у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (NOD-SCID), развивающимся при переносе синовиальной ткани от пациентов с активным РА, было показано, что В-лимфоциты участвуют в активации CD4+ Т-клеток по Th1 типу в воспаленной синовиальной ткани, выполняя функцию специфических антиген-презентирующих клеток. В-клетки, синтезирующие РФ, обладают уникальной способностью взаимодействовать с иммунными комплексами и «презентировать» широкий спектр аутоантигенов, а активированные В-клетки экспрессируют ко-стимуляторные молекулы (B7 и CD40), необходимые для полноценной активации Т-клеток. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза «провоспалительных» цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1 и лимфотоксин), а также ИЛ-6 и ИЛ-10, которые оказывают дополнительное стимулирующее действие на В-лимфоциты.

Все это вместе взятое послужило теоретической базой для изучения эффективности препарата ритуксимаб (МабТера®, «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария), который представляет собой генноинженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20 (человеческий IgG каппа и фрагмент мышиных анти-CD20 антител IDEC-C2B8) при РА и других аутоиммунных ревматических заболеваниях [20,36]. Напомним, что в процессе созревания от стволовых клеток в плазматические клетки В-лимфоциты проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных дифференцировочных мембранных антигенов. CD20 – клеточный мембранный антиген, экспрессия которого характерна для «ранних» и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, «ранних» пре-В, дендритных и плазматических клеток. Уникальная роль CD20, как мишени для фармакологических воздействий, связана с несколькими обстоятельствами. CD20 не высвобождается с мембраны В-лимфоцитов и поэтому не присутствует в свободной (циркулирующей) форме, которая потенциально может препятствовать взаимодействию анти-CD20 антитела с мембранной CD20 молекулой. CD20 не экспрессируется на стволовых, «ранних» пре-В и плазматических клетках. Поэтому удаление CD20 В-лимфоцитов, не нарушает В-клеточный иммунный ответ. Полагают, что действие ритуксимаба заключается в удалении В-лимфоцитов, которое реализуется за счет комбинации нескольких меха-

низмов, включающих комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза [23].

В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтвердившие высокую эффективность ритуксимаба при РА, как у больных, резистентных к терапии «стандартными» БПВП, так и ингибиторами ФНО-а [15–24], характеристика которых частично представлена в наших предыдущих публикациях [13].

Особый интерес представляют результаты 3 международных многоцентровых РКИ (табл. 1), результаты кото-

	Пациенты	Лечение	n
Фазы IIa [22]	Неадекватный ответ на метотрексат	MT > 10 мг/нед. Ритуксимаб 1 г x 2 Ритуксимаб 1 г x 2 + ЦФ 750 мг x 2 Ритуксимаб 1 г x 2 + MT 10 мг/нед.	161
Фазы IIb DANCER [23]	Активный РА РФ+ и РФ- Неэффективность 1–5 БПВП (включая ингибиторы ФНО-α – 30% пациентов)	Ритуксимаб 2 x 1000 мг или 2 x 500 мг Метилпреднизолон 2 x 1000 MT + ритуксимаб эскалация дозы	465
Фазы IIb REFLEX [24]	Неадекватный ответ на ингибиторы ФНО-α (> 3 мес.)	Ритуксимаб 2 x 1000 мг Метилпреднизолон 2 x 1000 мг	500

рых послужили основанием для регистрации ритуксимаба для лечения РА в США (FDA), странах Западной Европы (EMA) и России, в первую очередь у пациентов, не «отвечающих» на лечение ингибиторами ФНО-а.

В первое РКИ вошел 161 пациент с активным РА, несмотря на лечение не менее 5 БПВП, включая метотрексат (MT) [14]. При этом одним из критериев включения была сохраняющаяся активность РА на фоне лечения MT в дозе менее 10 мг/нед. в течение 4 и более недель до начала исследования. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: группа 1 – только MT (> 10 мг/нед.); группа 2 – только ритуксимаб (1 г 2 раза на первый и 15 день); группа 3 – ритуксимаб в той же дозе в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) (750 мг на 3 и 17 дни); группа 4 – ритуксимаб и MT. Все пациенты получали глюкокортикоиды в течение первых 17 дней испытания (общая доза 910 мг: метилпреднизолон в/в 100 мг в сутки 1, 3, 15 и 17, в сочетании с преднизолоном п/о 60 мг/сут. со 2 по 4–7 дни и 30 мг/сут. с 8 по 14 дни). У пациентов, получавших комбинированную терапию, эффективность терапии (число пациентов с ответом по ACR50) была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию MT (p<0,005). По критерию ACR20 у пациентов всех трех групп, получавших ритуксимаб, эффективность была выше, чем на фоне монотерапии MT (p=0,025–0,001). Наиболее высокая частота ответа по ACR70 имела место у пациентов, получавших ритуксимаб и MT (p=0,048 по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию MT). Сходные данные получены при оценке эффективности ритуксимаба с использованием индекса DAS28. Только у 5% пациентов, леченных MT, по сравнению с 20% пациентов, получавших ритуксимаб, имел место «хороший ответ» (снижение DAS>1,2 и низкая активность заболевания – DAS28<2,4). Число пациентов, «не отвечающих» на терапию (снижение DAS<0,6 или DAS28>3,7) составило соответственно 50% в группе, получавшей MT и 18% – ритуксимаб. К 48 неделе в группах пациентов, получавших ритуксимаб, эффект по ACR50 был существенно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию MT (p=0,002). В процессе лабораторного исследования в динамике было установлено, что лечение ритуксимабом приводит к быстрому и стойкому снижению титров РФ, а также CD19 клеток (отражает «истощение» В-клеток). Примечательно, что несмотря на снижение числа В-лимфоцитов, существенного уменьшения концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) у пациентов, получавших ритуксимаб, не отмечено.

В РКИ DANCER (Dose-ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA) [17] вошли пациенты с серопозитивным по РФ умеренно тяжелым и тяжелым РА, которые были резистентны, по крайней мере, к одному БПВП (включая ингибиторы ФНО – 27–32%) и с недостаточной эффективностью MT. Больные были разде-

лены на 3 группы, одна из которых получала монотерапию МТ (n=122), а две других – комбинированную терапию МТ и ритуксимаб в различных дозах (123 и 122 пациента). Кроме того, специально исследовалась эффективность глюкокортикоидной терапии в виде внутривенного или комбинированного введения. Было установлено, что комбинированная терапия МТ и ритуксимабом достоверно эффективней монотерапии МТ. «Ответ» по критерию ACR20 имел место у 28% в группе плацебо и у 54–55% получавших ритуксимаб, по критерию ACR 50 – соответственно, у 13, 33 и 34% пациентов, а по критерию ACR70 – у 5, 13 и 20% (p=0,029 и p<0,001) (рис. 4). При этом достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получавших 500 мг и 1000 мг ритуксимаба, не отмечено. Установлена высокая эффективность повторных курсов ритуксимаба, не уступающих первому курсу (рис. 5). Установлено также, что прием глюкокортикоидов перед введением ритуксимаба не влияет на эффективность, но снижает частоту посттрансфузионных реакций.

Рис. 4. Эффективность ритуксимаба при РА через 6 месяцев

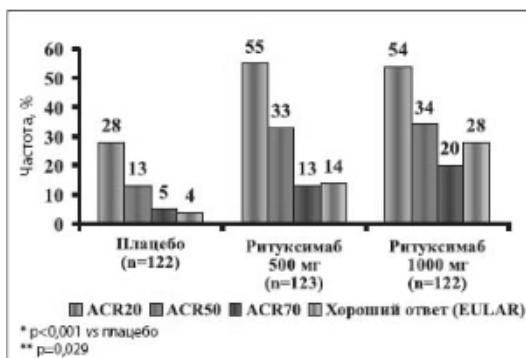
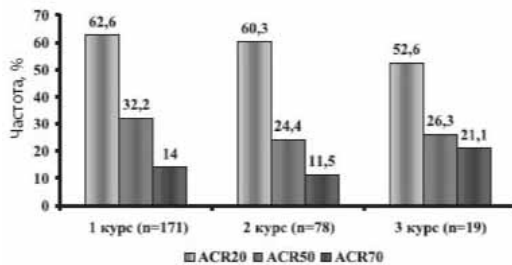


Рис. 5. Эффективность повторных курсов ритуксимабом (открытое исследование фазы II).



В РКИ REFLEX (Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy) были включены пациенты с неэффективностью (или непереносимостью) по крайней мере, одного ингибитора ФНО-а [10]. В группе получавших ритуксимаб у значительно большего числа пациентов был получен клинически «ответ» по критериям ACP и EULAR, наблюдалось улучшение параметров качества жизни – опросники FASIT-F, HAQ и SF-36 (табл. 2). Предварительный анализ резуль-

	Ритуксимаб (n=298)	Плацебо (n=201)	p
HAQ-DI (средняя динамика)	-26,9	-6,5	<0,0001
SF-36 (средняя динамика)			
Психическое состояние	4,7	1,3	0,0002
Физическое состояние	5,8	0,9	<0,0001
FASIT-F (средняя динамика)	-9,1	-0,5	<0,0001

татов исследования REFLEX свидетельствует о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и МТ более эффективно тормозит деструкцию суставов, чем монотерапия МТ (рис. 6, 7).

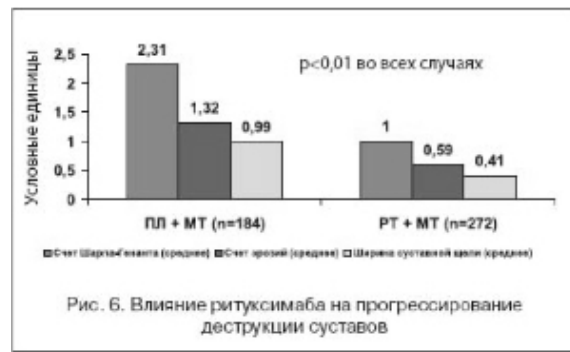


Рис. 6. Влияние ритуксимаба на прогрессирование деструкции суставов

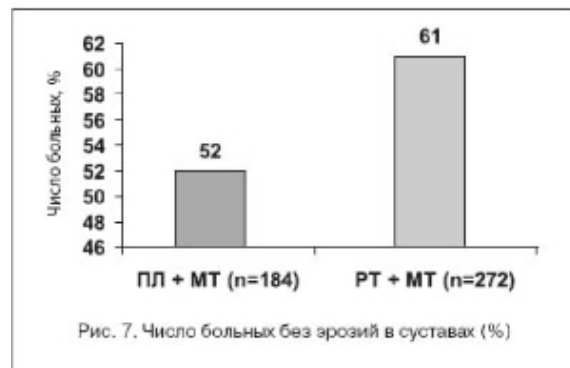


Рис. 7. Число больных без эрозий в суставах (%)

Совсем недавно группа авторитетных европейских ревматологов разработала рекомендации по применению ритуксимаба при РА [41] (табл. 3), в которых подчерки-

Рекомендации	Комментарий
Показания	Неадекватный ответ (или непереносимость или противопоказания) на ингибиторы ФНО-α Умеренная/высокая активность Неадекватный ответ на БЛВП, в первую очередь МТ
Обследование до начала терапии	Физикальное обследование Рутинное лабораторное обследование Уровень иммуноглобулинов Определение инфекции гепатита В
Тактика лечения	2 инфузии по 1000 мг (1 и 15 день) 100 мг метилпреднизолона в/в до инфузии При необходимости повторный курс через 24 недели
Оценка	Минимальный эффект снижение DAS 28>1,2 Эффективности Минимальный ответ через 16 нед.

вается, что основным показанием для его назначения в настоящее время является неэффективность ингибиторов ФНО-а. Кроме того, ритуксимаб может назначаться пациентам, имеющим противопоказания для лечения ингибиторами ФНО-а, особенно при наличии в анамнезе туберкулеза, лимфопролиферативных опухолей, а также при ревматоидном васкулите. Противопоказаниями для проведения терапии являются гиперчувствительность к ритуксимабу (или другим мышинным белкам), тяжелая инфекция и сердечная недостаточность (класс NYHA IV), беремность.

Наиболее частым побочным эффектом при лечении ритуксимабом являются инфузионные реакции (как правило, умеренные), частота которых снижается при повторных инфузиях. В РКИ отмечено умеренное нарастание частоты тяжелых инфекций. Однако в отличие от ингибиторов ФНО-а ритуксимаб не увеличивает риска туберкулеза и оппортунистических инфекций.

Таким образом, инфликсимаб и ритуксимаб являются чрезвычайно перспективными препаратами для лечения наиболее тяжелых форм РА, внедрение которых в широкую клиническую практику позволит улучшить прогноз у многих пациентов, страдающих этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. // *PMЖ*. – 2006. – Т. 14 (8). – С. 573–577
2. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. // *PMЖ*. – 2004. – Т. 20. – С. 1123–1127.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. // *Клин. медицина*. – 2005. – Т. 6. – С. 8–12.
4. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1300 consecutive DMARD courses. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2002. – V. 41. – P. 1367–1374.
5. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. // *Arthritis Rheum.* – 2000. – V. 43. – P. 22–29.
6. Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M., et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 1997. – V. 350. – P. 309–318.
7. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E., et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. – 2004. – V. 63. – P. 149–155.
8. Bukhari M.A.S., Wiles N.J., Lunt M., et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – V. 48. – P. 46–53.
9. Choy EH, Panayi CS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. // *N Engl J Med*. – 2001. – V. 344. – P. 907–916.
10. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. fpt the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – V. 54. – P. 2793–2806.
11. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Verpoort KN, et al. The association of HLA II antigen and anti-CCP antibodies with progression of joint damage by early and targeted treatment of rheumatoid arthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 2006. – V.65 (Suppl. II). - OPO114.
12. Eberhardt K, Rydgren L, Fex E et al. D-penicillamine in early rheumatoid arthritis: Experience from a 2-year double blind placebo controlled study. // *Clin Exp Rheumatol.* – 1996. – V. 14. – P. 625–631.
13. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2001. – V. 40. – P. 205–211
14. Edwards CW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-Targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. // *New Engl J Med*. – 2005. – V. 350. – P. 2572–2581.
15. Egmose C, Lund B, Borg C, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow-up of a prospective double blind placebo controlled study. // *J Rheumatol.* – 1995. – V. 22. – P. 2208–2213.
16. El-Gabalawy HD, Lipsky PE. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis Rheum.* – 2002. – V. 4 (suppl 3). - S297–S301
17. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – V. 54. – P. 1390–1400

18. Ferestein GS. The T cell cometh: interplay between adaptive immunity and cytokine networks in rheumatoid arthritis. // *J Clin Invest*. – 2004. – V. 114. – P. 471–474.
19. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. // *Rheum Dis Clin North Amer.* – 2001. – V. 27. – P. 269–281.
20. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biological response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. // *Blood*. – 2000. – V. 95. – P. 3900–3908.
21. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – V. 52. – P. 3381–3390.
22. Grigor C, Capell H, Stirling A., et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. // *Lancet*. – 2004. – V. 364. – P. 263–269.
23. Johnson P, Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells. // *Semin Oncol.* – 2003. – V. 30 (Suppl. 2). – P. 3–8.
24. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V. 50. – P. 2072–2081.
25. Kotzin BL. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. // *J Rheumatol.* – 2005.
26. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – V. 46. – P. 347–356.
27. Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. // *Am J Med*. – 2001. – V. 111. – P. 446–451.
28. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M., et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. a randomized trial. // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – P. 1568–1573.
29. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. – 2004. – V. 43. – P. 906–914.
30. Nell VPK, Machold KP, Stamm TA, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 2005. – V. 64. – P. 1731–1716.
31. Pincus T, Sokka T. Should aggressive therapy for rheumatoid arthritis require early use of weekly low-dose methotrexate, as the first disease-modifying anti-rheumatic drug in most patients? // *Rheumatology*. – 2006. – V. 45. – P. 497–499.
32. Puolakka K, Kautinen H, Mottonen T, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V. 50. – P. 55–62.
33. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – V. 52. – P. 27–35.
34. Quinn MA, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol // *Arthritis Rheum* – 2003. – V. 48. – P. 3039–3045.
35. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. // *Rheumatology*. – 2002. – V. 41. – P. 196–204.
36. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20. // *Blood*. – 1994. – V. 83. – P. 435–445.
37. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. // *New Engl J Med*. – 2006. – V. 355. – P. 704–712.
38. Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H. The role of the T cell in autoimmune inflammation. // *Arthritis Res Ther*. – 2005. – V. 7. (Suppl. 2). - S4–S14.
39. Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis. Fact or fiction? // *Arthritis Rheum.* – 2005. – V. 52. – P. 2975–2983.
40. Smolen JS., Betteridge N., Breedveld F.C., et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 2006.
41. Smolen JS, van der Heijde DMFM, St.Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. Results from the ASPIRE trial. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – V. 54. – P. 702–710.
42. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab with methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V. 50. – P. 3432–3443.
43. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis Available online <http://arthritis-research.com/content/8/3/211> reduces radiographic progression. // *Br J Rheumatol.* - 1998. – V. 37. – P. 1157–1163.
44. Symmons D, Harrison B. Early inflammatory polyarthritis: results from the norfolk arthritis register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis [In Process Citation]. // *Rheumatology (Oxford)*. - 2000. – V. 39. – P. 835–843.
45. Symmons D, Tricker K, Harrison M, et al. Patients with stable long-standing rheumatoid arthritis continue to deteriorate despite intensified treatment with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs 0 results of the British Rheumatoid Outcome Study Group randomized controlled clinical trial. // *Rheumatology*. – 2006. – V. 45. – P. 558–565.
46. van Aken J, Lard LR, le Cessie S., et al. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 2004. – V. 63. – P. 274–279.
47. van der Bijl AE, van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman Y.P., et al. Persistent good clinical response after tapering and discontinuation of initial infliximab therapy in patients with early rheumatoid arthritis: 3-year results from the BEST trial. // *Ann Rheum Dis*. – 2006. – V. 65 (Suppl. II). - OPO180.
48. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with 'second-line' antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. // *Ann Intern Med* 1996; 124: 699–707.
49. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. // *Arthritis Rheum* – 2003. – V. 48. – P. 1797–1807.
50. Zhang Z, Bridges SL Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2001. – V. 27. – P. 335–353.

ДОСТИГНИ БОЛЬШЕГО В ЖИЗНИ



Регистрационный номер: П N0112948, 01 - 2001
SP-PB-Ваш-05-11-00

Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЙ БУДУЩЕЕ

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство «Шаринг» - Полю Северанс Фарм АГ -
115048, Москва, ул. Уланова, 22, стр. 1. Тел.: (495) 910 71 00 факс: (495) 910 70 84

NEW TRENDS IN THE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: PREFERENCE TO INFlixIMAB AND RITUXIMAB

E.L.Nasonov

(Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia)

The analysis of the modern literature on a problem of application of antibodies to the TNF-alpha and superficial receptors B-lymphocytes in treatment of sick rheumatoid arthritis is presented.

© ОСИПОК Н. В., ГОРЯЕВ Ю. А. – 2007

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКА И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Н. В. Осипок, Ю. А. Горяев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И. В. Малов,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю. А. Горяев)

Резюме. В обзоре рассматривается проблема анкилозирующего спондилоартрита (АС), представлены статистические данные по распространенности заболевания, описана клиническая картина, поражение других органов и систем, качество жизни больных и социальная значимость. Несмотря на небольшую распространенность АС, социальная значимость его велика, что обусловлено ранней инвалидизацией и стойким снижением качества жизни больных.

Ключевые слова: Анкилозирующий спондилоартрит, системные проявления, качество жизни.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС), согласно общепринятому определению, – хроническое воспалительное заболевание сакроилеальных суставов и мелких суставов позвоночника, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозиранию суставов, обездвижению спинальных связок, ограничению подвижности позвоночного столба и изменению осанки больного [1].

АС относится к группе серонегативных спондилоартритов, куда включены также реактивные артриты, псориазический артрит, спондилоартриты при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также недифференцированные спондилоартриты. Этим заболеваниям свойственны следующие общие черты: несимметричный олигоартрит преимущественно нижних конечностей, энтезиты, сакроилиит и поражение других отделов позвоночника, а также передний увеит, аортит, наследственная предрасположенность, частое наличие HLA-B27 и отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови [35, 43, 44, 37].

Типичные клинические и морфологические проявления АС были описаны еще в XVII-XIX вв. Б. О'Коннором. Первое описание АС, как нозологической формы, принадлежит В. М. Бехтереву и относится к 1892г. В последующем, более полное и точное описание заболевания было дано А. Strumpell (1897) и Р. Marie (1898). Не смотря на столь давнюю историю изучения, самостоятельным заболеванием АС признан только в 70-х гг., после открытия ревматоидного фактора и создания Moll и Wright концепции о серонегативных спондилоартритах [2, 11, 12]. Длительное существование АС, как атипичного варианта ревматоидного артрита, значительно замедлило изучение распространенности заболевания, его клинических особенностей и, в конечном счете, долгое время обусловило позднюю диагностику [21, 3, 23, 14].

Данные по распространенности АС многочисленны и порой противоречивы. Так, в Англии частота АС, по данным J.H. Rellgren, составляла 0,1%. Схожие сведения получены Н. Mathies, согласно которому частота болезни в ФРГ равна 0,1-0,2%. Е. Т. Carter с соавт. изучал заболеваемость АС в Рочестере (США), общая частота составляла 6,6 на 100 тыс. населения – 10,7 среди мужчин и 3,6 среди женщин. В противоположность этим данным, Р. Н. Bennett и Т.А. Burch при обследовании индейцев США в 1966 г. обнаружили АС среди мужчин – 6% случаев. Значительное количество случаев АС обнаружено ими в северных районах Европы. J. T. Gran, G.Husbu при обследовании населения в Норвегии диагностировали АС в 0,82% случаев;

1,13% мужчин и 0,36% женщин. Распространенность АС изучалась также Н. А. Julkunen в Финляндии, где она соответственно составила 0,4-1,6%. В Швеции, по данным L. Bergfeldt, частота АС достигала 0,1-0,5%. В бывшем Советском Союзе распространенность АС среди населения восьми городов (Вильнюса, Иркутска, Краснодарска, Одессы, Ярославля, Новосибирска, Владивостока, Душанбе) – определенного АС в среднем составила 0,31; вероятного – 0,19 и суммарного – 0,50 на 1000 населения, среди мужчин она составила 0,59-0,91 на 1000 населения, а среди женщин 0,08-0,15 [7]. В Иркутской области, по данным Ю. А. Горяева с соавт., распространенность данного заболевания составила 0,66-0,86 на 1000 населения. Удельный вес АС в Воронежской обл., по данным Т. М. Черных, составил 0,4% и имеет тенденцию к увеличению с 1993 г. на 0,2%. В Республике Мордовия АС встречался в 0,5% случаев. J.L. Hulsemann, H. Zeidler обследовали 217 пациентов с реактивными артритом, из них АС выявлен у 4%. Т. Behrend утверждает, что если учесть все атипичные и слабо выраженные формы АС, то частота заболевания может достигать 1-2%, с незначительным превалированием среди мужчин.

Распространенность АС значительно варьирует в различных регионах, и, в определенной мере зависит от частоты носительства HLA-B27 в популяции. По данным Л. И. Беневоленской, носительство гена гистосовместимости HLA-B27 отмечалось у 88% больных АС. Выяснено, что распространенность HLA-B27 уменьшается от северных широт к южным [7, 4, 34, 36, 29]. Так, среди европейцев частота АС колеблется от 4 до 8 на тысячу населения, а среди жителей крайнего Севера достигает 1-6% [10, 42].

Таким образом, распространенность АС широко варьирует, что зависит (в основном) от частоты экспрессии HLA-B27, и составляет (среди взрослых) от 0,15 до 1,4% (по другим данным в среднем колеблется от 0,1 до 2% случаев). Распространенность АС в отдельных городах России (по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 1988 г.) от 0,01 до 0,09%. Выявленные значительные колебания распространенности АС в определенной мере связаны с различными методическими и диагностическими подходами к этому вопросу, а также, возможно, с различным распространением заболевания в зависимости от климатикогеографических особенностей регионов [46, 47].

АС поражает преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, так, средний возраст больных ко-

леблется от 35 до 44 лет [31, 2, 20, 33, 47]. Но в последние годы в европейских странах прослеживается тенденция к более позднему развитию АС, чем в 1960-1980 гг., и, наоборот, в странах Африки возраст к моменту дебюта заболевания уменьшается [48]. По данным многих авторов [8, 1, 29] накопление случаев заболевания отмечается в более старших возрастных группах, максимум выявлен в возрасте 40-49 лет. Однако Р. Н. Bennett отмечал накопление АС в возрасте 65 лет и старше в 11,7% случаев, интересно распределение АС в других возрастных группах: 30-34 г. – 1,7%, 35-44 – 1,7%; 45-54 л. – 5,4%; 55-64 г. – 7,5%. В США распространенность АС по возрастам составила: от 15-44 л. – 129, от 45 до 64 л. – 400 случаев на 100 тыс. населения [7, 37]. Дебют заболевания в возрасте младше 16 л. встречается по разным данным в 10-30% случаев [15, 18]. Этот вариант АС называется «ювенильным», и хотя он имеет ряд особенностей, несомненно является не самостоятельным заболеванием, а АС, начавшимся в детском возрасте [11, 4]. Заболевают АС, по данным Л.И. Беневоленской в молодом возрасте (14-20, реже 21-30 л.). Согласно исследованиям В. В. Попова, средний возраст клинической манифестации заболевания АС составляет $26,3 \pm 0,5$ года. Средний возраст дебюта заболевания, по данным С. С. Якушина и соавт., колеблется от 20 до 35 л.

Соотношение мужчин и женщин среди больных АС в России по данным многих авторов составляет 3-5:1 [13, 29, 6, 7, 17]. Однако, по данным В. В. Попова, соотношение мужчин и женщин с АС было 5,9:1. В противоположность этому у Г. Х. Габидулиной это соотношение было несколько другим и составляло 3,5:1. Следовательно, авторы дают различные соотношения чисел мужчин и женщин, больных АС, от 10:1 до 3,5:1. Другие исследователи считают, что женщин среди больных АС значительно больше, но в силу нетипичности клинической картины заболевания у женщин, эти случаи остаются нераспознанными [39, 40]. Вопросы этиологии и патогенеза АС изучаются давно, но четкого представления о причинах развития заболевания до сих пор не сформулировано. Имеющиеся факты дают основание считать АС заболеванием мультифакторной природы с доказанной наследственной предрасположенностью, связанной с главным комплексом гистосовместимости HLA-B27 и возможно иными, еще неизвестными генетическими факторами [9, 34]. Это подтверждается частым выявлением у пациентов антигена HLA-B27 (до 90-98% случаев). В то же время, среди всех носителей HLA-B27 больные АС составляют только 2% [9, 11]. Так же известно, что заболевание развивается с участием инфекционного агента и иных воздействий внешней среды (травмы, переохлаждения), выступающих в роли триггеров [36, 42]. Продромальный период, по мнению различных авторов, для АС не характерен [2, 12], но у ряда больных задолго до появления основных симптомов может наблюдаться немотивированная лихорадка, слабость, похудание, артралгии [15, 38]. Клинические варианты дебюта АС очень многообразны и могут быть представлены как малосимптомным постепенно развивающимся поражением сакроилеальных сочленений, так и остро возникшим сакроилеитом, сопровождающимся высокой лихорадкой, артритом и висцеральными поражениями [33, 29]. Хотя наиболее ранним и диагностически ценным симптомом АС считается сакроилеит [21, 15, 23] и так называемый синдром «low back pain», отражающий поражение пояснично-крестцового отдела позвоночника [20, 41] поражение осевого скелета в дебюте заболевания встречается только у 30-80% [18, 15, 23]. Сведения о поражении периферических суставов в дебюте заболевания так же весьма неоднозначны. Так, по данным Н. И. Гусейнова (1985) у 79% больных АС начинается с поражения периферических суставов, а по данным Г. Н. Лебедевой (1993) – у 20% женщин и 40% мужчин [15].

Сочетанное поражение осевого скелета и периферических суставов встречается относительно редко (от 0 до 12%) по различным данным [30, 33, 41]. В ряде случаев,

поражению осевого скелета могут предшествовать энтезиты, что является достаточно специфичным и диагностически значимым признаком АС [13, 17, 29]. Длительное энтезопатия может быть единственным клиническим признаком АС (талалгия, капсулиты тазобедренных суставов, эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периостальные наслоения на пяточных костях или костях таза) [6, 2]. Поражение глаз (иридоциклит) может на несколько лет опережать поражение опорно-двигательного аппарата, но его частота по литературным данным может варьировать от 2 до 11% [38, 22].

Таким образом, в настоящее время описываются следующие варианты начала: постепенно нарастающая по интенсивности боль и скованность с нечеткой локализацией в нижней части спины (воспалительного характера), ягодицах или грудной клетке, обычно односторонние и периодические, иногда острые, усиливаются при кашле, резких поворотах туловища, наклонах; ощущение скованности и болей в мышцах и в местах прикрепления связок; «корешковые» боли, но без неврологических нарушений, характерных для радикулита; очень редко (в первую очередь у детей) заболевание начинается с периферического моноолигоартрита коленных суставов или с энтезитов (ахиллодиния, подошвенный фасциит) с характерными болями в пятках при ходьбе; иногда (особенно при ювенильном спондилоартрите) превалирует двухстороннее поражение плечевых и тазобедренных, реже грудино-ключичных суставов; иногда заболевание начинается с острого переднего увеита, а типичное поражение суставов присоединяется через несколько месяцев или лет.

Значение варианта дебюта для дальнейшего прогрессирования заболевания неоднозначно. Так, Н. И. Гусейнов (1990) считает, что сочетанное поражение осевого скелета и периферических суставов в дебюте заболевания является неблагоприятным, а О. Г. Карлова (1999) и Н. М. Павлова (2002) не относят вариант дебюта к факторам прогрессирования АС.

Хотя в основе всех вариантов АС лежит поражение сакроилеальных сочленений и позвоночника, течение заболевания отличается значительным полиморфизмом [11, 13, 15, 23]. Наиболее постоянными клиническими признаками являются боли в нижней части спины (поясничная область, область крестца, таза) воспалительного характера, скованность (уменьшается при движении) и нарушения функции позвоночника (во всех направлениях); иногда могут преобладать боли в области крестца и ягодиц (сакроилеит), иррадиирующие в поясницу и проксимальные отделы бедер [43].

Сакроилеит – ключевой симптом АС, его наличие является основным диагностическим критерием АС [1, 42, 13, 29, 17]. Но выраженность клинических проявлений сакроилеита варьирует очень широко. По мнению некоторых авторов он может протекать асимптомно или с минимальными клиническими проявлениями [32, 40]. Другие исследователи считают, что боли в проекции сакроилеальных сочленений (от тупых до ярко выраженных) при АС появляются достаточно рано [22, 27, 28]. Поражение позвоночника при АС, как правило развивается постепенно, типичен восходящий характер, с последовательным вовлечением вышележащих отделов и может проявляться скованностью, болями, возникающими в покое и после физической нагрузки. Скорость распространения болей и ограничений движений на грудной и шейный отделы различна. В большинстве случаев это происходит медленно, в течение нескольких лет [27, 13, 29, 11, 15, 3]. Но некоторые авторы считают, что боли и ограничение подвижности позвоночника являются достаточно ранним, частым и специфичным признаком АС [11, 38, 41]. Многие исследователи считают, что именно поражение позвоночника, приводящее к резкому ограничению его подвижности, обуславливает функциональную недостаточность у большинства пациентов [37, 38, 47]. Воспалительный процесс в позвоночнике проявляется двусторонним сакроилеитом,

оссификацией связок позвоночника или наружных отделов фиброзного кольца с формированием единичных или множественных синдесмофитов, эрозированием передних углов позвонков и изменением их формы, деструкцией дисков и их оссификацией, неструктивным краевым склерозом тел позвонков, неровностью суставных поверхностей с остеосклерозом межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов, остеопенией и остеопорозом позвоночника [6]. Со временем формируются стойкие ограничения движений во всех отделах позвоночника и, что особенно неблагоприятно, кифотические (сгибательные) деформации грудного («поза просителя») и шейного отдела. У ряда больных на протяжении длительного периода, исчисляющегося десятками лет, не наблюдается анкилозирования суставов позвоночника или развитие множественного синдесмофитоза.

Периферические артриты могут возникать на разных этапах заболевания и встречаются с неодинаковой частотой в различных регионах России. Так, по данным, полученным при изучении больных в средней полосе, поражение периферических суставов встречается у подавляющего большинства больных [15, 18, 23, 24]. В регионах с более холодным климатом, преобладания периферических артритов в клинике АС не выявлено [17, 19, 30]. По мнению В. М. Чепой (1990), практически все больные на разных этапах заболевания имеют артриты или артралгии различной локализации и выраженности. По данным В. Амог и соавт. (2005), кроме сакроилеальных сочленений, при АС могут поражаться и другие суставы «хрящевого типа» (грудино-ключичные, грудино-реберные, симфиз), частота их вовлечения по различным данным варьирует достаточно широко и составляет от 1 до 50% [33, 38]. В. В. Бадюкин (2005) считает, что для этого заболевания типичны артриты грудино-реберных, грудино-ключичных и височно-нижнечелюстных суставов и, конечно, артриты периферических суставов, за исключением межфаланговых, пястно- и плюснефаланговых. Но наибольшее значение имеет вовлечение в патологический процесс корневых суставов, и прежде всего тазобедренных, которое встречается у трети больных и всегда является показателем неблагоприятного прогноза и ранней инвалидизации. Ряд авторов выделяют особенности поражения суставов при АС такие же, как при всех спондилоартритах: преимущественное вовлечение крупных и средних суставов нижних конечностей (тазобедренные, коленные и голеностопные), моно- и олигоартрит, возможен артрит отдельных суставов пальцев стоп, среди других суставов относительно часто поражаются височно-нижнечелюстные суставы. Артрит чаще кратковременен, но может быть стойким, плохо поддаваться терапии и составлять главную проблему заболевания. Н. И. Гусейнов (1990) при длительном наблюдении 200 больных АС только у 4 выявил изолированное поражение осевого скелета. А. Guing (2000) считает, что периферические артриты вообще не характерны для АС. Многообразие вариантов поражения периферических суставов и отсутствие специфичности артритов является характерной чертой АС, но клиническая и прогностическая значимость периферических артритов до сих пор оценивается различно. Г. В. Гуобис (1980) и Н. И. Гусейнов (1990) называют периферические артриты основной причиной инвалидизации больных АС, а А. Bot (1999), Е. Taccari (1999) и М. Przepirera-Bedzak (1999) считают, что именно стадия изменений в позвоночнике и сакроилеальных сочленениях коррелирует с качеством жизни больных АС. Только в отношении тазобедренных суставов все без исключения исследователи считают прогноз неблагоприятным, а их поражение, в отличие от других суставов, - неуклонно прогрессирующим [37, 38, 39, 40, 48].

Энтезиты, как один из симптомов АС возникают на любом этапе заболевания могут быть различной локализации и наиболее характерными являются талалгии и ахиллодинии, а также энтезиты в области позвоночника и больших вертелов бедренных костей [27, 6].

Конституциональные проявления (субфебрилитет, лимфаденопатия, снижение массы тела, общая слабость) развиваются редко, обычно у детей.

Системные проявления при АС наблюдаются в виде поражения глаз (ириты, увеиты), кардиальной патологии, почечных синдромов, апикального фиброза легких, поражения нервной системы (компрессия, подвывих атланта, симптом «конского хвоста», вторичный радикулит, анемии).

Наиболее частым системным проявлением является острый передний увеит (иридоциклит), как правило, односторонний, рецидивирующий, проявляется болями, фотофобией, нарушениями зрения, иногда предшествует поражению суставов [38, 40, 17]. Патологию глаз при АС принято разделять на первичную и вторичную. Первичная – склериты, эписклериты, увеиты, ириты, иридоциклиты. Вторичная – катаракта, склеромалиция, некротизирующие узелковые склериты. В. М. Чепой с соавт. изучали состояние глаз у 259 больных с АС. Различные поражения глаз обнаружены у 30 больных (11,5%), из них у 26 (10%) имелось заболевание сосудистой оболочки. Склерит был выявлен в 3,3% случаев, вторичная глаукома – у 3,3% больных. Nicolik, Mladenovik наблюдали передний увеит у больных с АС в 19% случаев. Ш. Ситяй, В. Швеи и соавт. описывают ирит у 13% пациентов с АС. О. И. Лебедева отмечала увеит в 26,6% случаев у женщин и в 7,5% у мужчин с АС. Поражения глаз, по мнению В. М. Чепой, находятся в определенной связи с активностью заболевания. Ирит и иридоциклит чаще возникают в период обострения АС и исчезают при лечении. Поражения глаз может быть первым проявлением заболевания, предшествуя симптомам сакроилеита и нередко носит рецидивирующий характер [38, 40, 17].

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается по данным литературы в 20-22% всех случаев АС [22]. Больные жалуются на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. Причинами этих жалоб является аортит, миксикардит, перикардит и миокардиодистрофия. Физикальная симптоматика при этом бывает довольно скромной. Так у больных могут выявляться нарушения ритма, систолический шум над аортой или на верхушке сердца, глухие сердечные тоны. При длительном течении АС с высокой клинико-лабораторной активностью может формироваться недостаточность аортального клапана. Это является отличительной особенностью поражения сердца при АС [22]. Норе-Hoss и соавт. на вскрытии 10 случаев АС в 5 обнаружили явные признаки аортита. Schinder и соавт. также при патологоанатомическом вскрытии обнаружили поражение аорты у 2,2% лиц. О. И. Лебедева отмечала недостаточность аортального клапана при АС: в 1,6% случаев у женщин и в 2,5% у мужчин. Описаны случаи тяжелого перикардита с прогрессирующей недостаточностью кровообращения, полная атриовентрикулярная блокада с синдромом Морганьи-Адамса-Стокса. По данным некоторых авторов, при исследовании нарушений в проводящей системе сердца у больных с АС: брадикардия отмечалась в 50% случаев; в 92,9% миграция водителя ритма; в 78,6% регистрировались наджелудочковые экстрасистолы; в 14,3% – желудочковая экстрасистолия. При эхокардиографическом обследовании больных с АС у 22,2% пациентов выявлено утолщение стенки аорты; в 33,3 – утолщение листков утолщения; у 2/3 больных отмечалась повышенная трабекулярность; у 2 из 27 обследованных был пролапс створок аортального клапана.

По данным Н.А. Кароли (2005) при проведении ЭХОКГ у 7,1% больных АС установлено поражение перикарда. Признаки аортита выявлены у 1 пациента. У 64,3% пациентов с АС имелись проявления дисплазии соединительной ткани сердца: одиночные или множественные дополнительные хорды, пролапсы створок митрального клапана, у 4 больных – трикуспидального клапана. Легочная гипертензия выявлена у 60,7% пациентов, систолическое давление в легочной артерии при

этом редко достигает высоких значений и не превышает 50 мм.рт. ст. рт. Гипертрофия правого желудочка выявлена у 37,5% больных АС, дилатация правого желудочка у 30,4% больных. Развитие диастолической дисфункции ПЖ выявлено у 14,3%, нарушения диастолической функции ЛЖ по релаксационному типу имеются у 18,2% пациентов с АС.

Впервые Н. А. Кароли привел результаты исследования о развитии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов АС. 37,8% пациентов с АС имели АГ, возраст больных при развитии у них АГ составил $40,42 \pm 1,87$ лет, что не позволяет говорить о возрасте как о факторе риска развития АГ у данного контингента больных АС. АГ имела у 45,5% женщин и у 36,8% мужчин. Длительность АГ составляла 1-29 лет. У большинства больных (88%) АГ сформировалась после начала АС. С АГ курили 61,5% человек и у них длительность и интенсивность курения были больше, чем у больных без АГ. У пациентов с АГ индекс массы тела был достоверно больше, чем у больных без АГ ($26,67 \pm 0,87$ и $22,76 \pm 0,48$). Таким образом, индекс массы тела, длительность курения являются одними из факторов риска развития АГ у пациентов с АС. Также Н. А. Кароли получены данные на существование определенного, возможно непосредственного влияния сигаретного дыма на формирование легочной гипертензии и ремоделирование правого и левого желудочков.

Очень мало данных литературы о поражении легких. При исследовании органов дыхания выявляется ограничение дыхательной экскурсии легких. Постепенно формируется эмфизема легких, развивающаяся вследствие кифоза и поражения реберно-позвоночных суставов. Специфичным поражением легких при АС считается развитие апикального пневмофиброза, который встречается не часто (3-4%) и требует проведения дифференциальной диагностики с туберкулезными изменениями [22]. Также имеется описание случая фиброзирующего альвеолита при АС [22]. По данным разных авторов поражение почек при АС развивается у 5-31% больных. Отеки, гипертензия, анемический синдром и хроническая почечная недостаточность появляются на поздних стадиях заболевания на фоне присоединения амилоидоза почек, который является самым частым вариантом почечной патологии при АС. Причинами амилоидоза почек является высокая активность воспалительного процесса и тяжелое прогрессирующее течение заболевания. Реже встречается Ig-A-нефропатия. Иногда причинами мочевого синдрома, проявляющегося протеинурией и микрогематурией, может стать длительный прием НПВП с развитием лекарственной нефропатии [39, 41]. В. М. Чепой висцеральные осложнения наблюдал у 25% больных АС, при этом поражение глаз отмечалось у 11%, амилоидоз у 4%, у 5% – протеинурия и гематурия. Mladenović находил амилоидоз почек у 4 из 90 больных АС. В. В. Попов отмечал амилоидоз почек у 3,8% лиц. Н. И. Гусейнов описывает амилоидоз почек у 1,6% обследованных. Среди мужчин амилоидоз почек встречался значительно чаще – в 10% случаев. По исследованиям О. Г. Карловой в г. Иркутске (2001) – амилоидоз достоверно отмечен у 0,9% больных АС [17].

Заболевания мочеполовой системы (пиелонефрит, уретрит, простатит, цистит, цервицит, кольпит, аднексит) выявлены по данным О. Г. Карловой, у 50 (45,5%) больных и отнесены к сопутствующим заболеваниям при АС [17].

У некоторых больных АС выявляются признаки поражения периферической нервной системы, обусловленные вторичным шейно-грудным или пояснично-крестцовым радикулитом. В связи с выраженным остеопорозом после незначительной травмы могут развиваться переломы шейных позвонков с развитием квадриплегии.

Под влиянием небольшой травмы при деструкции поперечной связки атланта развиваются атлантаксилярные подвывихи (2-3%). Более редким осложнением является

развитие синдрома «конского хвоста» вследствие хронического эпидурита с импотенцией и недержанием мочи [39, 41].

По данным О. Г. Карловой, среди системных проявлений наибольшее количество приходилось на анемию (40,9%). Анемический синдром рассматривался при $Hb < 115$ г/л. Анемия легкой степени была у 23,6% случаев. Анемия средней степени тяжести встретилась у 10,9%, тяжелой степени у 6,4% пациентов, заболевание при этом имело неблагоприятное течение. У пациентов с анемией средней и тяжелой степени (17,3%) имели III степень активности заболевания.

Таблица 1. Частота поражения органов и систем при АС [22].

Поражение органов и систем	Характерные признаки	Частота, %
Поражение глаз	Ирит, передний увеит, эписклерит, иридоциклит	10-30
Поражение сердечно-сосудистой системы	Воспаление восходящей части дуги аорты (аортит), недостаточность аортального клапана, перикардит, кардиомегалия, нарушение проводимости с развитием полной А-V блокады	20-22
Поражение легких	Двусторонний прогрессирующий фиброз верхушечных сегментов легких	3-4
Поражение почек	Вторичный амилоидоз, Ig-A-нефропатия	5-31
Поражение нервной системы	Синдром «конского хвоста», последствия атланта-аксиллярного подвывиха переломов С5-С6 позвонков с развитием параплегии	2-3

Системные проявления при АС разнообразны, в основном проявляются при высокой активности заболевания, а также с длительностью заболевания и с возрастом пациентов. Некоторые системные проявления находятся на стадии изучения. Обращает на себя внимание малоизученность проблемы бронхолегочной патологии у больных АС (табл. 1).

Варианты течения АС, как и его клинические проявления очень разнообразны. Некоторые авторы считают, что АС в большинстве случаев протекает достаточно благоприятно и проявляется в виде чередования обострения (в основном зависящих от метеорологических факторов) [35, 36]. Другие авторы описывают менее типичные варианты АС, такие, как, полиартритическое, лихорадочное, с выраженными висцеральными проявлениями [30, 31, 32]. Некоторые исследователи указывают на возможность течения АС без ярких клинико-лабораторных проявлений или даже асимптомно [35, 36]. Зависимость течения заболевания от различных факторов пытались выявить многие исследователи. Так установлено, что быстрое прогрессирование заболевания, наличие висцеральных поражений и вовлечение тазобедренных суставов находятся в тесной корреляции с наличием HLA-B27 [48, 42]. Зависимость течения АС от варианта дебюта, наличие поражения периферических суставов не является столь однозначным [15, 17]. Возраст к началу заболевания по данным О. Г. Карловой (1999), Г. Г. Ковальчука (1989) является одним из факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, а, по мнению Н. И. Гусейнова (1990) и Э. Р. Агабабовой (1984, 1999) тяжесть течения и скорость прогрессирования ювенильного АС и АС не отличается. В. Амог и соавт. (2005) при изучении 328 больных с АС выявили 7 показателей дебюта заболевания, которые коррелировали с последующим его тяжелым течением. Среди этих показателей фигурируют не только артрит тазобедренных суставов (относительный риск 23), СОЭ выше 30 мм/ч, начало болезни до 16 лет, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, но и сосискообразные пальцы, неэффективность или низкая эффективность НПВП, олигоартрит. Возможность относительно легкого или среднетяжелого течения в продвинутой стадии АС вероятна, если нет ни одного из приведенных факторов в дебюте заболевания, при этом чувствительность представленных показателей составляет 92,5%, а специфичность – 78%. Тяжелое течение заболевания можно ожидать у 50% больных с артритом тазобедренных суставов в начале АС или других

каких-либо трех из перечисленных выше факторов. Такие больные должны быть под тщательным врачебным контролем, и им показано проведение особенно активной терапии. Кроме этих факторов, возможно на течение АС могут влиять: наследственная отягощенность, хронические инфекции, неблагоприятные социально-бытовые условия [17, 29, 13, 19, 24].

Течение ЮАС, не смотря на значительное сходство с АС, имеет ряд особенностей: позднее вовлечение сакроилеальных суставов и позвоночника; более частое поражение периферических суставов, особенно в дебюте заболевания; полная ремиссия артрита, с последующим «светлым промежутком» до манифестации сакроилеита и спондилоартрита; характерный для раннего периода односторонний сакроилеит [15, 16].

Такое многообразие клинических симптомов и вариантов течения исследователи пытались отразить в предлагаемых ими классификациях АС.

В начале изучения АС в основе классификации лежали этапы (периоды, стадии) болезни, отражавшие степень поражения осевого скелета Г. Дитерикс (1937) выделил 3 этапа: поражение сакроилеальных сочленений и поясничного отдела позвоночника; вовлечение грудного отдела и анкилозирование шейного отдела позвоночника. Особенно показательно отражает этапы изучения АС классификация его клинических вариантов. Так, W. Koch (1958) предложил выделять три формы поражения позвоночника: безболезненная, воспалительная и переходная. В дальнейшем, Чепой в классификации учёл и выделил не только поражения осевого скелета, но и периферических суставов и внутренних органов, всего 5 форм: центральная, периферическая, ризомелическая, скандинавская и висцеральная. Но дальнейшее проспективное и иммунологическое изучение АС привело к очередному изменению классификации. Было доказано, что формы АС – явление непостоянное и они могут переходить одна в другую [15]. Согласно действующей до нашего времени классификации указывается не форма заболевания, а локализация поражения. В проекте классификации, предложенном Э.Р. Агабабовой и соавт., а также В. В. Бадочкиным – предлагают вновь вернуться к выделению центральной, ризомелической и периферической форм АС и добавляют абортативную (сакроилеит + HLA-B27). Выделяют идиопатический АС (в том числе ювенильный идиопатический АС), АС как одно из проявлений спондилоартритов (псориазического артрита, реактивного артрита), а также АС, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [27].

Изучение вариантов течения АС, так же отражено в эволюции классификаций. J. Forestie (1956) предложил выделять следующие варианты течения АС: интермиттирующий, интермиттирующий с продолжающимся прогрессированием; прогрессирующий с момента дебюта и латентный. В дальнейшем В. М. Чепой (1978) предложил три варианта течения АС: медленно прогрессирующее, медленно прогрессирующее с периодами обострений и быстропрогрессирующее. Н. И. Гусейнов (1990) выделил только быстро и медленно прогрессирующее течение АС. В предложенном Э. Р. Агабабовой варианте классификации указано типичное и субклиническое течение АС. На нашей кафедре также проводилось исследование вариантов течения АС. Так, Н. М. Павловой и Ю. А. Горяевым (2002) предложено 5 вариантов течения АС: первично-латентное, вторично-латентное, типичный АС, типичный ЮАС, ЮАС без эпизодов латентного течения. Эта классификация позволяет диагностировать заболевание на ранних этапах.

Определение активности воспалительного процесса при АС до настоящего времени является очень сложным и неоднозначным. По общепринятой классификации выделяют три степени активности АС и неактивную фазу. Основными признаками активности процесса при АС считают: выраженность болевого синдрома, длитель-

ность утренней скованности, ограничение подвижности и лабораторные показатели (СОЭ, С-РБ). Согласно литературным данным, активность процесса при АС может варьировать очень широко. Н. И. Гусейнов (1990), Н. М. Старостина (1985) отметили высокую активность процесса у 53-84% обследованных пациентов, а В. В. Попов (1985) у 77% больных выявил минимальную или умеренную активность процесса. Н. М. Павлова и Ю. А. Горяев (2002) связывают сывороточный уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1) со степенью активности процесса и наличием периферических артритов, установлено, что определение ФНО-а может быть использовано для диагностики латентного течения АС.

Диагноз АС устанавливается на основании диагностических критериев. В настоящее время наиболее информативными и чувствительными считаются модифицированные Нью-Йоркские критерии (Van de Linder et al., 1984), в основе которых лежит наличие рентгенологических признаков сакроилеита, в сочетании с клиническими симптомами; и критерии ранней диагностики АС [40].

Хронический и прогрессирующий характер поражения суставов и позвоночника приводит к низкому качеству жизни больных АС. Качество жизни (КЖ) больных АС обусловлено прежде всего степенью функциональной недостаточности (ФН), которая связана с характером и уровнем поражения позвоночника и поражением тазобедренных суставов. Влияние на КЖ поражения других органов и систем не изучено. По степени функциональной недостаточности (ФН) суставов выделяют: I (легкая) – изменение физиологических изгибов позвоночника, ограничение подвижности позвоночника и суставов, пациент выдерживает бытовые и производственные нагрузки, но делает это с трудом; II (средней тяжести) – значительное ограничение подвижности позвоночника и суставов, больной с трудом обслуживает себя в быту, не может заниматься профессиональной деятельностью, вследствие чего вынужден менять профессию (третья группа инвалидности); III (тяжелая) – анкилоз всех отделов позвоночника и тазобедренных суставов, вызывающий полную потерю трудоспособности (вторая группа инвалидности), либо невозможность самообслуживания (первая группа инвалидности). По данным М. М. Ward (2005) низкое качество жизни объясняется выраженной скованностью, наблюдающейся при этом заболевании у 90% пациентов, болью (83%), повышенной утомляемостью (62%), плохим сном (54%), тревогой за будущее (50%) и побочными явлениями проводимой медикаментозной терапии (41%). Рано и в большом проценте случаев наступает и стойкая потеря трудоспособности [5, 16, 25, 26, 28]. АС характеризуется поздней диагностикой, которая по литературным и нашим данным запаздывает на 5-10 лет [29,13,1, 31], что приводит к ранней инвалидизации. По данным ряда авторов, от 34 до 81% больных являются частично или полностью нетрудоспособными [2, 6, 13, 17, 29].

Социальная значимость АС обусловлена, в первую очередь, высоким уровнем инвалидизации больных. По данным многих исследователей, большая часть больных АС является инвалидами: от 54 до 85%, и основную их часть составляют мужчины трудоспособного возраста [31, 13, 17, 29, 32, 2]. По данным Г. В. Гуобиса (1980), средний возраст наступления инвалидности у больных АС составляет 44 года. В основном потеря трудоспособности происходит спустя 10 лет и более от момента заболевания [22, 25,26], а по данным J. Gran (1997), средний промежуток от дебюта заболевания до утраты трудоспособности составляет 15,6 лет. Описаны случаи ранней утраты трудоспособности (в течении первых 2-5 лет), но наблюдений длительного течения АС без наступления инвалидности, в доступной нам литературе, не встретилось. Причины утраты нетрудоспособности среди больных АС оцениваются исследователями неоднозначно. Так, Г. Гуобис (1980), Н. И. Гусейнов (1990) и

J. Gran (1997) считают, что в большинстве случаев, инвалидность обусловлена поражением периферических суставов, а D. Mitra (2000), E. Taccari (1999), C. Ramos-Remus (1998) указывают ограничение подвижности позвоночника, как основную причину инвалидизации больных АС. Наиболее значимыми факторами, вызывающими прогрессирование заболевания, и, как следствие утрату трудоспособности считают: наследственную отягощенность, наличие хронической урогенитальной или кишечной инфекции, условия труда и быта, вовлечение большого количества периферических суставов (особенно тазобедренных), нерегулярное лечение [15, 17, 29, 13]. Прогностические факторы неблагоприятного течения АС включают большое число клиничко-рентгенологических, лабораторных и генетических показателей. В. В. Бадокин и соавт. (2005) относят к факторам риска: мужской пол, развитие болезни в возрасте до 19 лет, ограничение подвижности позвоночника в первые 2 года болезни, артрит тазобедренных суставов в дебюте АС, сочетание периферического артрита с выраженными энтезитами в первые 2 года болезни, высокие значения СОЭ и СРБ в течение многих месяцев, HLA-B 27+, семейную агрегацию заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов.

Таким образом, обзор литературы свидетельствует, что несмотря на небольшую распространенность АС, социальная значимость его велика, что обусловлено ранней инвалидизацией и стойким снижением качества жизни больных. КЖ больных АС мало изучено. Клиническая картина АС многообразна. Сведения о характере течения и зависимости от дебюта заболевания противоречивы. При всех вариантах течения АС обязательным является поражение сакроилеальных сочленений. Заболевание может протекать с быстрым или медленным прогрессированием, с яркой клиничко-лабораторной симптоматикой или малосимптомно. Поражение других органов и систем при АС мало изучено, порою данные противоречивы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Агабабова Э.Р. Анкилозирующий спондилоартрит // Российский мед. журнал. – 1999. №6. – С. 38-42.
2. Агабабова Э. Р., Гусейнов Н. И. Болезнь Бехтерева и другие серонегативные спондилоартриты (спондилоартропатии) – общие и отличительные черты // Ревматология. – 1984. №3. – С. 40-44.
3. Агабабова Э. Р. Дифференциальная диагностика серонегативных спондилоартритов // Тер. архив. – 1986. – № 7. – С. 149-153.
4. Алексеева Л. И., Крылов М. Ю., Втюрин В. Б. и др. Изучение распространенности спондилоартропатий и частоты HLA- B27 у коренных жителей Чукотки // I съезд ревматологов России: Тез. докл. – Оренбург. – 1993. – С. 382-383.
5. Амирджанова В. Н., Койлубаева Г.М., Горячев Д. В. и соавт. Валидация русско-язычной версии Health assessment questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология, – 2004. – №2. С. 59-64.
6. Бадокин В. В. Медикаментозная терапия анкилозирующего спондилоартрита. // Научно-практическая ревматология – 2001. – №4. – С. 48-55.
7. Беневоленская Л. И., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988. – 238 с.
8. Беневоленская Л. И., Мякоткин В. А., Ондрашук М., Гемер Б. Клиничко-генетические аспекты ревматических болезней. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
9. Беневоленская Л. И. Анкилозирующий спондилоартрит и HLA-B27 // Тер. архив. – 1992. – № 5. – С. 106-111.
10. Беневоленская Л. И., Эрдес Ш., Алексеева Л. И., Титов А. М. и др. Высокая встречаемость спондилоартропатий в группах с высоким уровнем HLA- B27 (чукчи, сибирские эскимосы) // Rheumatology in Europ. – 1996. – Vol. 25. – Suppl. № 1. – P. 97.
11. Бревентон Д. А. Анкилозирующий спондилит, псориаз. Болезнь Рейтера и родственные заболевания // Клиническая ревматология / Под. ред. Х.Л.Ф. Каррея. – М.: Медицина, 1990. – С. 93-121.

12. Бурдейный А. П. Идиопатический анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) // Ревматические болезни / Под. ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 307-314.
13. Горяев Ю.А. Течение болезни Бехтерева в Восточной Сибири // Пленум правления в НОР. Тезисы докладов. – Казань, 1979. – С.25.
14. Горяев Ю. А., Меньшикова Л. В., Казанцева Н. Ю. О диагностических критериях анкилозирующего спондилоартрита // I съезд ревматологов России: Тез. Докл. – Оренбург, 1993. – С. 214-216.
15. Гусейнов Н. И. Клиника и диагностика периферической формы болезни Бехтерева: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1985. – С.20.
16. Густов А. В., Спиранский К. И., Дикловит при купировании вертеброгенных и миофасциальных болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, – №9. – С. 20-22.
17. Карлова О. Г. Факторы риска развития и прогрессирования анкилозирующего спондилоартрита: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ярославль, 1998. – 20 с.
18. Ковальчук Г. Г. Артрит при болезни Бехтерева у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – С.23.
19. Козлова Н. М. Роль клебсиеллезной инфекции в развитии болезни Бехтерева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1988. – С. 25.
20. Качков И. А., Филимонов Б. А., Кедров А. В. Боль в нижней части спины // Русский мед. журнал. – 1997. – № 15. – С. 997-1012.
21. Кравченко А. А. Болезнь Бехтерева. – Киев: “Здоров’я”, 1983. – 125 с.
22. Мазуров В. И. Клиническая ревматология: Руководство для практических врачей. – СПб, 2001. – С. 153-168.
23. Матвейков Г. П., Левин В. И., Титова И. П. Возможности ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита // Тер. архив. – 1992. – № 2. – С. 89-93.
24. Манвелов Л. С. Поясничные боли // Лечащий врач. – 1999. – №4. – С. 26-34.
25. Назаренко Г. И., Черкашов А. М., Арабинский А. В. и соавт. Современная комплексная диагностика дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночных дисков. // Мед. Визуализация, – 2002, №2, С. 38-43.
26. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб: Издательский Дом «Нева», 2002. – 320 с.
27. Насонов Е. Л. Ревматология. Клинические рекомендации. – М., 2006. – С.72-85.
28. Насонов В. А., Эрдес Ш. О всемирной декаде костно-суставных заболеваний 2000-2010. // Научно-практ. ревматол., – 2000, №4, С. 14-16.
29. Павлова Н.М. Клиничко-иммунологические особенности течения анкилозирующего спондилоартрита. Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ярославль, – 2002 – 20 с.
30. Попов В. В. Диспансеризация больных с болезнью Бехтерева в условиях европейского Севера // II съезд ревматологов СССР: Тез. докл. – Вильнюс. – 1985. – С. 64.
31. Трофимова Т. М., Алекберова З. С., Суворцева В. М., Полянская И. П., Тарасенкова Т. А. Трудоспособность и инвалидность при многолетнем лечении больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом // Тер. архив. – 1984. – № 5. – С. 62-66.
32. Эрдес Ш., Гусева И. А., Крылов М. Ю., Беневоленская Л. И. Спондилоартропатии и субтипы HLA-B27 в некоторых популяциях Северной России // Тер. архив. – 1997. – №69.5. – С.41-43.
33. Amor B. Consequence of different symptoms as criterions of diagnosis ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 4. – P. 230-233.
34. Armas J. T., Laranjeria F., Ribeiro E. et al. Clinical evaluation of inflammatory back pain in HLA-B27+ subjects // Материалы XIV конгресса Европейской лиги борьбы с ревматизмом. – Scotland, 1999. – P. 267.
35. Baron M., Zenzel I. HLA-B27 testing in AS: An analysis of the pre-testing assumptions // Ibid. – 1989. – Vol. 16. – P. 631.
36. Broun M. A., Jepson A., Young A. et al. Ankylosing spondylitis in West Africans – evidence for a non HLA-B27 protective effect // Ann. Rheum. Dis. – 1997. – № 56. – P. 68-70.
37. Gran J. T., Skomswoll J. F. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 7. – P. 66-71.
38. Gratacos J., Collado A., Pons F. et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 2319.
39. Mau W., Zeidler H., May R. et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: Results of a 10-year follow-up // J. Rheumatol. – 1988. – Vol. 15. – P. 1109.
40. Yu D. T., Wiesenhuter C. W. Clinical manifestations and diagnosis of ankylosing spondylitis // Up To Date. – 2004. – Vol. 12.2.
41. Lorig K. R., Mazoncon P. D., Holman H. R. Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care cost // Arthritis Reum. – 1993. – Vol. 36. – P. 439-446.
42. Calin A., Taugro J. D. The spondyloarthritides. – Oxford, New York, Tokio: Oxford University press, 1998. – P. 360.
43. Khan M. A. Ankylosing spondylitis // Clinical Guidance from ACP. – 2004 – vol. 2 – p. 9.
44. Lawrence R. C., Helmick C. G., Arnett F. C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 778.
45. Spoorenberg A., van der Heijde D., de Klerk E. et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 980.
46. Dos Santos F. P., Constantin A., Laroche M. et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28. – P. 547.
47. Gran J. T., Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis // Semin. Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 22. – P. 319.
48. Will R., Calin A., Kirwan J. Increasing age at presentation for patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 1992. – № 51. – P. 340-342.

THE PREVALENCE, CLINICAL PICTURE AND SOCIAL SIGNIFICANCE OF ANKYLOSING SPONDILITIS

N. V. Osipok, Ju. A. Goryaev
(Irkutsk State Medical University, Russia)

In this review the problem of the pathology of Ankylosing spondylitis (AS) is considered, statistical data on prevalence of the given disease, description a clinical image, defeat of other organs and systems, quality of life of patients and the social importance are presented. Despite of small prevalence of the AS, its social importance is great, that is caused by early invalidization and stable decrease in quality of life of the patients.

НПВП-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Е.В.Щербатых, А.Н. Калягин, А.В. Щербатых
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Щербатых; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл.врач – Л.А. Павлюк)

Резюме. Представлен обзор литературных и собственных данных по проблеме поражения органов пищеварения нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: НПВП, осложнения, НПВП-гастропатия, НПВП-энтеропатия, НПВП-гепатопатия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к категории наиболее широко употребляемых лекарственных средств, что связано с их многообразным действием. Они оказывают анальгетический, антипиретический, противовоспалительный эффекты и имеют дезагрегантное действие (аспирин). Широкая эффективность позволяет применять эти лекарственные средства в различных сферах клинической медицины – в неврологии, хирургии, анестезиологии, онкологии, кардиологии (низкие дозы аспирина) и, прежде всего, в ревматологии. Число ревматологических заболеваний в последнее время имеет тенденцию к увеличению, они становятся одной из глобальных проблем медицины, не случайно период с 2001 по 2010 гг. провозглашен ВОЗ «Декадой костей и суставов». Задачами декады является профилактика роста костно-суставной патологии, разработка эффективных мероприятий по эффективному и безопасному лечению ревматологических заболеваний, оценка и улучшение качества жизни пациентов [4].

По данным мировой статистики ежегодно НПВП препараты принимает ок. 300 млн. человек [15-17]. Однако прогнозируется увеличение этого числа, что, как уже было сказано, обусловлено ростом количества больных ревматологического профиля. По данным Государственных статистических отчетов только за последние 10 лет в России число больных возросло на 3,5 млн. человек [16]. Из числа потребителей НПВП 60% – это лица пожилого и старческого возраста, имеющие полиморбидный фон и высокую частоту осложнений лекарственной терапии [8,10,12,17,27,28,32]. Велика доля и лиц, использующих анальгетики без назначения врача, она составляет ок. 2/3 всех потребителей НПВП [15]. Учитывая самостоятельный приём больными этой категории лекарств контроль за их применением практически отсутствует. Безрецептурное применение в современной медицине является своего рода синонимом бесконтрольности и осложнений от неправильной терапии.

Основным патогенетическим механизмом действия НПВП является ингибирование ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназы (ЦОГ), ответственной за синтез жизненно необходимых и провоспалительных субстанций. В настоящее время выделяется как минимум 3 изоформы этого фермента: 1) конституциональная ЦОГ-1, ответственная за гомеостаз в здоровом организме, 2) провоспалительная ЦОГ-2, важная для выработки цитокинов, участвующих в различных фазах воспаления, 3) мозговая, ЦОГ-3, роль которой до конца ещё не ясна. Учитывая это, была разработана рабочая классификация НПВП, основанная на действии препаратов на ту или иную форму ЦОГ, а также на другой фермент метаболизма арахидоновой кислоты – липоксигеназу (ЛОГ):

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 – низкие дозы аспирина.
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – большинство известных НПВП:

 - 2.1. Производные антраиловой кислоты (фенаматы);
 - 2.2. Производные арилалкановых кислот (арилуксу-

ной, арилпропионовой, гетероарилуксуной, индолуксуной) – диклофенак натрия (вольтарен) или калия (раптен рапид), ацеклофенак (аэртал), ибупрофен, кетопрофен, индометацин;

2.3. Производные эноликовой кислоты (пиразолидиндионы, оксикамы) – фенилбутазон, пироксикам;

2.4. Неислотные производные – проквизон, эпизарон, колхицин;

2.5. Комбинированные препараты – артротек (мезопропостол и диклофенак натрия).

3. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 – мелоксикам (мовалис, артрозан), этодолак, набуметон, нимесулид (найз, нимесил).

4. Специфические ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) – цефекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (виокс), вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб.

5. Ингибиторы ЦОГ-2 и липоксигеназы – ликофелон.

6. Ингибиторы ЦОГ-3 – ацетоминофен.

Большинство известных на сегодняшний день НПВП обладают побочными действиями, преимущественно это свойство касается неселективных препаратов. В целом термин побочные действия лекарственных веществ по определению ВОЗ (1973) трактуется как вредные, нежелательные действия, наблюдаемые при обычно применяемых дозах [12]. По имеющимся данным перечень побочных действий НПВП довольно широк [5-9,22,37] (табл. 1).

Таблица 1. Побочные эффекты НПВП.

1. Побочные действия на органы пищеварения: НПВС-гастропатия, эзофагопатия, энтеропатия, колопатия, гепатопатия, функциональная диспепсия.
2. Кардиологические: артериальная гипертензия, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, периферические отёки.
3. Почечные: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит.
4. Тромбоцитарные: нарушения агрегации, повышение риска кровотечений.
5. Бронхолёгочные: аспириновая бронхиальная астма.
6. Костно-суставные: дегенеративное действие на хрящ, прогрессирование остеопороза.
7. Неврологические: нарушение функций ЦНС, включая забывчивость, неспособность сосредоточиться, бессонницу, паранойю и депрессию.

НПВП-гастропатии. Наиболее широкую известность среди врачей различных специальностей получили НПВП-гастропатии [6,8,9,12,15,17,20,21, 24,31], также называемые в литературе поражением желудка на фоне приёма НПВП, НПВП-индуцированные гастриты, лекарственные язвы и т.д., это осложнение в историческом плане было описано первым для группы НПВП С. Binz в 1891 году [24], а затем подтверждено А.Н. Douthwaite и Г.А.М. Lintott в 1938 г. При этом другие осложнения долгое время замалчивались, оставались лишь строчкой в аннотациях. Важное значение в группе побочных эф-

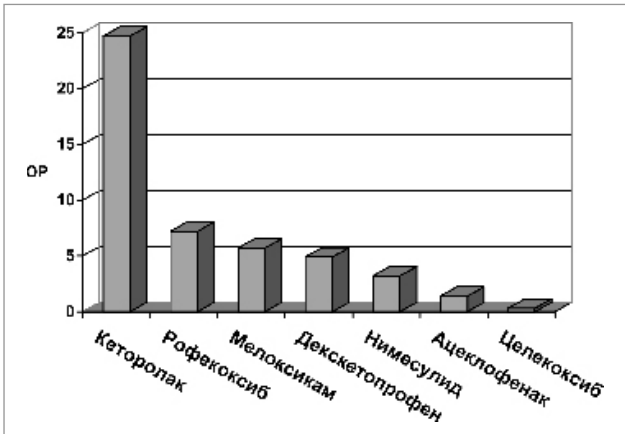
фектов имеют поражения кишечника, которые традиционно именуется НПВП-энтеропатиями и колопатиями [7,10,11,13,14].

НПВП-гастропатии и связанные с ним кровотечения имеют следующие факторы риска возникновения: 1) немодифицируемые: возраст старше 65-70 лет, наличие язвенных поражений в анамнезе (особенно осложнённых), наличие серьёзных сопутствующих заболеваний (хроническая сердечная, почечная или печёночная недостаточности, сахарный диабет и др.), 2) модифицируемые: курение, алкоголь, сочетанный приём пероральных ГКС и антикоагулянтов, длительное использование НПВП в максимальных дозах, инфекция *H. pylori* [27-29]. Каждый фактор риска может быть оценен количественно: язвенный анамнез (относительный риск – RR=13,5), употребление нескольких НПВП (включая аспирин) (RR=9,0), приём высоких доз НПВП (RR=7,0), приём антикоагулянтов (RR=6,4), возраст старше 70 лет (RR=5,6), приём глюкокортико-стероидов (RR=2,2).

Суммируя общие патогенетические механизмы повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку органов пищеварения необходимо выделить: 1) основной путь – блокирование выработки простагландинов E₂ и I₂ (через ЦОГ-1); 2) путь вследствие основного и прочие механизмы: уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшение агрегации тромбоцитов, увеличение выработки соляной кислоты и пепсиногена, повышение образования свободных радикалов и снижение образования глутатиона, стимуляция хемотаксиса нейтрофилов, увеличение содержания фактора некроза опухолей, увеличение синтеза токсичных для желудочной слизистой лейкотриенов B₄, изменение внутриклеточного содержания кальция, разобщение окислительного фосфорилирования, аспирин (единственный из НПВП) ингибирует синтез NO, что вызывает нарушение кровообращения и прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию в слизистой оболочке желудка, локальное повреждение слизистой оболочки желудка (как следствие вышеперечисленных причин) [7].

Важно отметить ключевые клинические черты НПВП-гастропатии: малосимптомность или бессимптомность клиники у 58-81% больных и частый дебют с осложнениями – кровотечения [23]. В то же время среди больных при-нимающих НПВП в 1,5-2,0 раза чаще встречаются диспепсические симптомы: несварение, боли в животе, изжога и запоры, немного увеличена частота диареи [37]. Наименьшую гастротоксичность имеют селективные НПВП (коксибы) (рис. 1). По данным I.M. Modlin и соавт.

Рисунок 1. Результаты мета-анализа J.R. Laporte (2004) по частоте возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приёма различных НПВС (n=4309).



для НПВП-индуцированного поражения желудочно-кишечного тракта наиболее типична локализация язвенных дефектов в желудке, редким феноменом является появление их в двенадцатиперстной кишке [2]. В связи с этим

важна дифференциальная диагностика НПВП-гастропатии с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 2).

Таблица 2. Дифференциальный диагноз НПВП-гастропатии.

Признаки	НПВП-гастропатия	Язвенная болезнь желудка	Язвенная болезнь ДПК
Возраст	Чаще пожилой (после 50-60 лет)	Старше 40 лет	До 40 лет
Пол	Преобладают женщины (?)	Оба пола	Преобладают мужчины
Боль	Связь с приёмом пищи зависит от локализации, у 50% - отсутствует	Сразу после еды	Ночная голодная
Эндоскопия	Эрозии и язвы на фоне неизменной слизистой оболочки или поверхностного гастрита; у пожилых часто на фоне атрофии слизистой.	Хронический ан-тральный или пангастрит, возможна умеренная атрофия в фундальном отделе	Хронический ан-тральный или пангастрит, атрофии в фундальном отделе нет
Локализация процесса	Чаще в желудке	Желудок	Двенадцатиперстная кишка

Долгое время широко дискутировался вопрос классификационного деления этой категории осложнений [13]. В 2002 г. в результате анализа данных исследования, в котором принимали участие 2623 больных ревматологического профиля, нами был предложен оригинальный вариант рабочей классификации НПВП-гастропатий, который показал на практике правомочность такой градации [6].

1. По этиологическому фактору (указывается препарат).
2. По локализации процесса: желудок, двенадцатиперстная кишка.
3. По морфологическому варианту: эрозии, язвы.
4. По размеру эрозивного или язвенного дефекта (размер в см).
5. По наличию осложнений (с датой): кровотечение, пенетрация, перфорация, реактивный панкреатит и др.
6. По ассоциации с *H. pylori*: ассоциированная, неассоциированная.

Достоинством представленной классификации является учёт этиологического фактора, что позволяет активно проводить профилактику. Не секрет, что при однократно возникшей гастропатии возможны её рецидивы, связанные с повышенной чувствительностью организма больного к препаратам данной группы. В практической же деятельности широко встречается подход, при котором больной ничего не подозревая, получает опасный препарат от другого врача. Указание в амбулаторной карте, истории болезни этиологического диагноза позволит избежать столь грубых ошибок, стоящих, подчас жизни больному. При формулировке диагноза должна обязательно указываться морфологии и локализации поражений, это позволяет верифицировать диагноз. Так, по мнению Л.И. Аруина и соавт. для НПВП-гастропатии характерно наличие острой язвы на фоне не изменённой слизистой оболочки [1]. Указание размеров позволяет оценивать динамику заживления язвы, эффективность терапии. Представленная рабочая классификация даёт возможность использования в рамках МКБ-10.

Лечение НПВП-гастропатии включает отмену причинного НПВП, назначение диеты №1. К лекарственным препаратам, которые показали наибольшую эффективность для лечения и профилактики НПВП-гастропатии относятся ингибиторы протонной помпы, доказательные данные среди представителей данной группы имеются по применению омепразола и эзомепразола, оба эти препарата назначаются в дозе 20 мг 2 раза в день. Позитивную роль могут сыграть и блокаторы H₂-рецепторов гистамина.

НПВП-энтеропатия и колопатия – это поражения кишечника в виде кишечного кровотечения, нарушения

функции подвздошной кишки, потери белка и синдрома мальабсорбции, возникающие при приёме НПВП [7]. При длительном приёме НПВП бессимптомная энтеропатия отмечается у 60-70% больных (I. Vajrnason et al., 1993), колопатии встречаются несколько реже.

Клинические проявления поражения тонкого кишечника НПВП укладываются в синдром мальабсорбции. В результате нарушения всасывания железа, витамина В12, фолиевой кислоты у больных возникает анемия. Белковая недостаточность проявляется похуданием, отёками, нарушением роста. Нарушение усвоения жира – эпизодами жидкого стула (стеаторея), углеводов – вздутием живота. Дефицит кальция способствует развитию остеопороза, костных переломов, тетании, болей в костях, витамина К – кровоточивости, витаминов группы В – появлению полинейропатии, формированию язвочек в ротовой полости, пеллагры с поражением кожи, цинка и жирных кислот – выпадению волос, жёлчных кислот – водянистой диарее, камнеобразованию в жёлчном пузыре. Безусловно, клиника может различаться у разных больных и наиболее ярко те или иные признаки будут проявляться в тех случаях, когда для этого уже «готова почва». Например, следствием приёма НПВП у пациентки была железодефицитная анемия, обильные менструальные кровотечения, это будет способствовать быстрому прогрессированию анемии [7].

Ряд клинических признаков ревматологических заболеваний, так называемые, системные или внесуставные проявления, имеют очень сходную картину с симптомами мальабсорбции. Например, анемия и похудание могут быть следствием приёма НПВП, а не прогрессирования ревматоидного артрита, наиболее это характерно в ситуациях когда нет признаков увеличения клинико-лабораторной активности основного заболевания. Таким образом, в ряде случаев врачу крайне важно разобраться, действительно ли имеющиеся у больного симптомы свойственны его заболеванию или являются характерными чертами осложнений медикаментозной терапии [7].

Особенностью проявлений НПВП-энтеропатии являются кишечные кровотечения, которые возникают внезапно и не имеют характерной клиники. В структуре желудочно-кишечных осложнений от приёма НПВП кишечные кровотечения составляют 3,7% [18]. Считается, что риск возникновения кишечных кровотечений достаточно высок как при краткосрочном, так и при длительном приеме НПВП. Имеются данные указывающие, что именно длительностью приема в наибольшей степени обусловлена основная большинства НПВП. Продолжительное ретроспективное наблюдение с участием 4524 пациентов (J.H. Kurata, D.E. Abbeu, 1984), продемонстрировало, что ежедневное использование аспирина в высокой дозе 1000 мг в целях профилактики инфаркта миокарда на протяжении 4 лет повышает риск появления неспецифического язвенного поражения желудочно-кишечного тракта в 10,7 раза по сравнению с группой не принимавших аспирин [22]. При этом надо учитывать, что и минимальные дозы салицилатов могут быть достаточно опасны. Наиболее часто при приёме НПВП отмечается поражение конечной части подвздошной кишки с развитием язв и стриктур [1].

НПВП-колопатии встречаются относительно редко и характеризуются язвообразованием в кишечнике и риском кровотечений. При эндоскопическом исследовании язвы возникают чаще на фоне неизменённой кишечной стенки. Учитывая применение НПВП в виде ректальных свечей, отмечается местное поражающее действие НПВП на слизистую оболочку прямой кишки и заднего прохода, что также проявляется формированием язв и кровотечений. Возникают дифференциально-диагностические трудности с неспецифическим язвенным колитом, но наличие связи появления язв и кровавистых выделений с приёмом НПВП, а также регресс симптомов на фоне отмены препаратов говорит в пользу именно лекарственного происхождения этих изменений [7].

Довольно часто возникают ситуации, когда необходимо проводить дифференциальную диагностику НПВП-поражения кишечника с другими нозологическими формами. К числу таких заболеваний необходимо отнести неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, глоточную энтеропатию, болезнь Уиппла, ишемическую болезнь кишечника, туберкулёз и амиллоидоз кишечника, аллергическое поражение и лимфому кишечника. Для того чтобы отличить НПВП-энтеро- и колопатию от внесуставных проявлений ревматологических заболеваний, а также от других патологических состояний кишечника можно использовать следующие маркёры:

- Факт приёма НПВП;
- Развитие на фоне приёма НПВП расстройств стула, метеоризма, урчания и/или болей в животе (в анамнезе их никогда не было или они носили крайне редкий транзиторный характер при существенных погрешностях в диете);
- Возникновение кровотечений из кишечника;
- Изменения копрограммы в виде стеатореи, появления непереваренной клетчатки и мышечных волокон;
- Обнаружение при рентгенологическом и/или эндоскопическом исследовании язв и стриктур кишечника;
- Достаточно быстрый регресс симптомов на фоне отмены НПВП.

Безусловно, эти признаки носят рекомендательный характер и часто позволяют выставить больному диагноз только при динамическом анализе конкретной клинической ситуации. Хотя в большинстве случаев они дают возможность чётко определиться с фактом НПВП-поражения кишечника и тогда возникает следующая проблема: «Каким образом сформулировать диагноз?» Необходимо использовать действующую (МКБ-10) [13]. В ней выделяется:

- К 52.2 Токсический гастроэнтерит и колит.
 - К 62.5 Кровотечения из заднего прохода и прямой кишки.
 - К 62.6 Язва заднего прохода и прямой кишки.
 - К 63.3 Язва кишечника.
 - К 90.8 Нарушения всасывания в кишечнике
 - К 92.2 Желудочно-кишечное кровотечение (кроме кровотечений из заднего прохода, кровотечений из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки).
- Для уточнения происхождения этих изменений может быть применена кодировка класса внешних причин (обязательно используется, чтобы точно указать группу лекарственных препаратов, оказавших побочное действие):
- Y 45.1 Салицилаты (аспирин).
 - Y 45.2 Производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен, напроксен и т.д.).
 - Y 45.3 Другие НПВП.

Таким образом, диагноз выставленный пациенту должен включать основную нозологическую форму, вариант поражения Кишечника (энтеро- или колопатия) и её клинические проявления (мальабсорбция, кровотечение, образование стриктур и т.д.). Можно предложить следующий пример формулировки диагноза: Ревматоидный артрит: полиартрит 3 стадии, активность 2 степени. Функциональная недостаточность 2 ст. НПВП-энтеропатия, на фоне приёма диклофенака натрия: нарушение всасывания в кишечнике (вторичная В₁₂-дефицитная анемия лёгкой степени, похудание).

Факт установления диагноза НПВП-поражения кишечника требует от врача знания лечебной тактики при этом заболевании. Прежде всего, необходимо отменить НПВП или заменить его, в случае невозможности полной отмены, на низкие дозы ЦОГ-2-селективного препарата. Назначается диета №4, в дальнейшем осуществляется постепенный переход на более полноценные диеты 4б и 4в, а при выраженном синдроме мальабсорбции даже на диету №11, характеризующуюся повышенным содержанием в рационе витаминов и питательных веществ.

Медикаментозная терапия должна быть направлена на устранение витаминного и электролитного дефицита, улучшение переваривания в кишечнике, стабилизацию мембран эпителиальных клеток слизистой оболочки, уменьшения пропульсивной моторики кишечника.

С целью ликвидации электролитных и витаминных нарушений используют внутривенное введение электролитных растворов: панангина, глюконата кальция; витаминотерапия (группы В, никотиновая и фолиевая кислоты, А, D, Е, К). Для улучшения кишечного пищеварения – ферментные препараты. С целью стабилизации мембран эпителиоцитов назначаются эссенциальные фосфолипиды (эссенциале Н). Для замедления пропульсивной функции кишечника – лоперамид.

Важная роль придаётся использованию вяжущих и обволакивающих препаратов с цитопротекторным эффектом – основной нитрат висмута, белая глина. Совершенно особое место в этом ряду занимает препарат смекта, который может способствовать заживлению язвенных дефектов слизистой оболочки поражённой кишки, а также способствует восстановлению нормальной функции поражённых энтероцитов, что реализуется в результате связывания препарата с гликопротеидами пристеночной слизи и усиления сопротивляемости слизистого барьера агрессивным факторам. Препарат используется по 1 порошку 3 раза в день.

Кроме того, могут использоваться и травы – ромашка, мята, зверобой, шалфей, ягоды черники, черёмухи, ольховые шишки.

Тактика при кишечном кровотечении должна отличаться быстротой и эффективностью. Она включает использование консервативных методов терапии при небольших кровотечениях или хирургических и парахирургических методов при выраженных и быстрых кровопотерях. Независимо от избранной тактики необходимо, прежде всего, отменить НПВП и восполнить дефицит ОЦК. При консервативном ведении больного используют аскорбиновую кислоту, глюконат кальция, викасол, аминоклоновую кислоту, этамзилат. При их неэффективности применяют лечебную эндоскопию с орошением язвенных дефектов раствором феракрила или других гемостатиков [7].

С целью профилактики НПВП-поражений кишечника правильным будет использовать селективные НПВП (коксибы), т.к. они достоверно уменьшают риски образования язв, стриктур и развития кровотечений по данным многочисленных исследований [26,32-33].

НПВП-гепатопатия – это вариант лекарственного поражения печени с развитием гепатоцеллюлярного и/или холестатического синдромов на фоне приёма НПВП при исключении других возможных заболеваний (табл. 3).

Таблица 3. Варианты лекарственного поражения печени (на примере НПВП).

Признак	Тип поражения печени		
	Гепатоцеллюлярный	Смешанный (холестаз + гепатит)	Холестатический
АлАТ	Больше 2	Больше 2	Норма
ЩФ	Норма	Больше 2	Больше 2
Соотношение АлАТ/ЩФ	Высокое (больше 5)	2-5	Низкое (меньше 2)
Наступление положительного эффекта после отмены	В течение 14 дней	В течение 28 дней	В течение 28 дней
Конкретные НПВП	Парацетамол Диклофенак Метотрексат Аспирин	Индометацин Ибупрофен Сулиндак Фенилбутазон Пироксикам	–

По данным Е.Л. Насонова и О.В. Лебедева (1991) в 1-4% случаев может наблюдаться бессимптомное умеренное повышение уровня печеночных ферментов [15-17]. По нашим данным 5,3±0,1% больных, госпитализиро-

ванных в ревматологическое отделение, имеет признаки явного или латентного НПВП-ассоциированного страдания печени. Это лица со средним возрастом 48,7±5,7 г. и преобладанием пожилых, сроком приёма НПВП 5,3±2,1 г. [19]. Среди факторов риска возникновения НПВП-гепатопатий можно назвать: пожилой возраст, полипрагмазию, зависимости (алкоголизм, наркоманию) [30], сочетанное применение нескольких НПВП (относительный риск для последнего фактора по нашим расчётам 1,4-2,0) [19].

Ключевые признаки, которые позволяют заподозрить НПВП-гепатопатию:

- Хронологическая связь возникновения заболевания с приёмом НПВП.
- Регресс симптомов на фоне отмены препаратов (в ряде случаев регресс наступает через 1-2 мес.).
- Рецидив проявлений после повторного назначения НПВП.
- Отсутствие других этиологических факторов (исследование на маркёры вирусных гепатитов, исключение объёмного процесса, заболеваний жёлчных путей, инфекционной интоксикации, сердечно-сосудистой недостаточности, глистных инвазий и т.д.).

Лечение больных с НПВП-гепатопатиями подразумевает, прежде всего, отмену причинного НПВП, назначение на короткий интервал времени постельного режима и диеты №5. Из лекарственных препаратов в первые дни после возникновения лекарственного осложнения можно рекомендовать применение адеметионина (гептрала), который способствует внутриклеточной реакции синтеза глутатиона, необходимой для восстановления повреждение печени. В дальнейшем рекомендуется долговременный приём (до 2-6 месяцев) эссенциальных фосфолипидов (эссенциале Н в дозе 2 капсулы 3 раза в день).

Современные рекомендации по применению НПВП. Данные многочисленных исследований указывают, что неселективные НПВП вызывают существенно большую вероятность образования язв и эрозий в желудочно-кишечном тракте. Сочетанное применение НПВП с ингибиторами протонной помпы позволяет уменьшить вероятность ulcerации, однако, в ряде случаев менее эффективно, чем использование ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Только использование коксибов позволяет защитить больного от язвенного поражения кишечника и развития в перспективе его стенозов [3]. Данные крупных мета-анализов показывают, что использование широко известного на российском рынке коксиба (целекоксиба) позволяет добиться наибольшей гастроэнтерологической безопасности в отношении возникновения кровотечений. В целом для мониторинга побочных эффектов нами, на основании собственного опыта и данных литературы предложена схема наблюдения [13,15,17,20,25] (табл. 4).

Таблица 4. Критерии контроля побочного действия НПВП.

1. Динамический распрос: наличие мелены или крови в стуле, диспепсия, боли в животе, отёки, затруднение дыхания, уровень АД, изменения симптомов сердечной недостаточности по шкале В.Ю. Мареева.
2. Общеклиническое исследование: Общий анализ крови и мочи (1 раз в месяц); копрограмма (скрытая кровь, перевариваемость) (1 раз в 6 месяцев).
3. Биохимическое исследование крови: креатинин (при сочетанном приёме НПВС и ингибиторов АПФ 1 раз в 3 недели), билирубин, АлТ, АсТ, сывороточное железо, щелочная фосфатаза, ГГТП, электролиты (калий, натрий, магний, кальций), витамина В12, общий белок и его фракции (альбумины) (1 раз в 6 месяцев).
4. Эндоскопическое исследование: гастроскопия (1 раз в год; при наличии «язвенного анамнеза» - 1 раз в 6 месяцев, причём первый раз до начала приёма НПВП); при необходимости колоноскопия.
5. ЭКГ: не реже 1 раза в 3 месяца у пациентов с факторами риска.

Для проведения качественной профилактики НПВП-поражений на сегодня используются рекомендации Канадской консенсусной конференции «Доказательный подход к применению НПВП» [36], в соответствии с которыми:

1. Пациента необходимо проинформировать о рисках терапии.

2. НПВП и ЦОГ-2 ингибиторы превосходят по своей эффективности использование ацетаминофена (парацетамола). Локальное применение НПВП даёт наилучшие результаты при остеоартрозе коленных суставов.

3. ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы) существенно уменьшают риск язвообразования в желудочно-кишечном тракте. Назначение неселективных НПВП у больных с факторами риска возможно только в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

4. Начальная доза неселективных НПВП и коксибов определяется состоянием почечной функции и клиренсом креатинина у больных старше 65 лет или с полиморбидным фоном, наличием почечной недостаточности.

5. Больные страдающие артериальной гипертензией на фоне терапии НПВП или коксибами должны регулярно контролировать АД и корректировать дозу гипотензивных препаратов.

6. Рофекоксиб существенным образом увеличивает кардиоваскулярные риски, другие НПВП и коксибы имеют примерно одинаковую вероятность развития кардиоваскулярных осложнений, что нужно рассматривать как класс-эффект.

7. Пожилые больные имеют существенно большую вероятность возникновения гастроэнтерологических, почечных и кардиоваскулярных поражений на фоне приёма неселективных НПВП или коксибов.

8. С позиций фармакоэкономики применение коксибов у больных с гастроэнтерологическими рисками является более оправданным, чем сочетанное применение неселективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Однако в нашей стране это положение является оправданным не всегда в связи с распространённостью дешёвых дженериков НПВП и ингибиторов протонной помпы.

Для принятия тактических решений по выбору оптимального НПВП или коксиба, а также сочетанной терапии была рекомендована следующая схема (табл. 5).

Таблица 5. Схема применения НПВП в зависимости от наличия желудочно-кишечных факторов риска [36].

Приём аспирина	Наличие желудочно-кишечных факторов риска	
	Нет	Есть
Нет аспирина	Неселективные НПВП	Коксиб или неселективный НПВП и ингибитор протонной помпы
Есть аспирин	Коксиб + ингибитор протонной помпы или неселективный НПВП + ингибитор протонной помпы	Коксиб + ингибитор протонной помпы или неселективный НПВП + ингибитор протонной помпы

Таким образом, НПВП обладают широким спектром побочных действий на органы пищеварения, которые требуют профилактики, планового мониторинга для их раннего выявления и знания подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исакова В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триана-Х, 1998. – 496 с.
2. Баранская Е.К. Парлет в лечении язвенной болезни. // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. - №5. – С. 26-33.

3. Бельская Г.Н., Калыгин А.Н., Родиков М.В. «Farther analyses of COX-2 therapies – действие исследованию терапии ингибиторами циклооксигеназы-2». Франкфурт, Германия, 26-28 октября 2006 г. // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 66. №8. – С. 107-108.
4. Брудланд Г.Х. Открытие заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях. // Научно-практическая ревматология. – 2001. - №1. – С. 5-7.
5. Дыдыкина И.С., Муравьев Ю.В., Мамистова А.И. и др. Характер регистрируемых лекарственных побочных действий, возникших у больных в период лечения в клинике Института ревматологии РАМН. // Научно-практическая ревматология. – 2000. - №4. – С. 46.
6. Калыгин А.Н. Классификация НПВП-гастропатий. // Материалы Восьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, 18-21 ноября 2002 г. Москва. // Приложение №17 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Том XII, №5. – С. 27.
7. Калыгин А.Н. Поражения кишечника, вызванные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. // Медицинские новости (Беларусь). – 2003. - №7. – С. 71-74.
8. Калыгин А.Н. Поражения органов пищеварения нестероидными противовоспалительными препаратами: проблемы нозологической идентификации и терминологии. // III Геллеровские чтения. Приложение к журналу «Здравоохранение Дальнего Востока». – 2002. - №1. – С. 133-140.
9. Калыгин А.Н., Горяев Ю.А., Тулицына Г.В. и др. НПВП-гастропатии среди ревматологических больных пожилого и старческого возраста. // Актуальные вопросы клинической геронтологии. – Иркутск, 2001. – С. 38-39.
10. Лебедева В.В., Муравьев Ю.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и барьерная функция кишечника (предварительные данные). // Научно-практическая ревматология. – 2000. - №4. – С. 65.
11. МакНелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии. – М.: Бином – СПб.: Невский диалект, 2001. – 1023 с.
12. Муравьев Ю.В. Безопасна ли терапия антиревматическими лекарственными средствами? // Избранные лекции по клинической ревматологии. / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – С. 225-232.
13. Муравьев Ю.В. Как же отражать в диагнозе обнаруживаемые эндоскопически повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, возникшие в период применения нестероидных противовоспалительных препаратов? // Клиническая медицина. – 2000. - №11. – С. 61-63.
14. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. Побочные действия нестероидных противовоспалительных препаратов и кишечника. // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. - №4. – С.
15. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). – М.: Анко, 2000. – 143 с.
16. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. № 4. – С. 206-212.
17. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. / Е.Л. Насонов, Л.Б. Лазебник, Ю.Н. Беленков и др. – М.: Алмаз, 2006. – 88 с.
18. Рассошанская С.И., Ребров А.П. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечные кровотечения. // Научно-практическая ревматология. – 2001. - №3. – С. 96.
19. Синдыхеева Н.Г., Калыгин А.Н., Щукина С.В. Частота встречаемости НПВП-ассоциированных поражений печени среди ревматологических больных. // Девятая Российская конференция «Гепатология сегодня» (Москва, 22-24 марта 2004 года). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. - №1. – Приложение №22. – С. 100.
20. Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения. – Мн.: Беларусь, 2000. – 190 с.
21. Тулицына Г.В., Калыгин А.Н., Злобина Т.И. НПВП-гастропатии у ревматологических больных. // Научно-практическая ревматология. – 2001. - №3. – С. 116.
22. Шухов В.С. О нестероидных противовоспалительных препаратах. // Лечащий врач. – 2001. - №2. – С.
23. Armstrong, Blower // Gut. – 1987. – Vol. 28. – P. 527-532.
24. Binz C. Uber wirkung der salicylsaure auf die gessermmuttery. // Berl. Klin. Wschr. - 1893. – Bd. 30. – S. 85-87.
25. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2000 Update. // Arthritis & Rheumatism. – 2002. – Vol. 46. №2. – P. 328-346.
26. Goldstein J., Eisen G., Lewis B., et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 3-13.
27. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? // Rew Gastroenterol Dis. – 2004. – Vol. 4. – P. 33-41.
28. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury // Curr Treat Op-tions Gastroenterol. – 2006. – Vol. 9. – P. 147-156.
29. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. // Technology Appraisal Guidance. – 2001. – Vol. 27. – P. 1-14.
30. Rabinovitz M., Van Thiel D.H. Hepatotoxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. // Am. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 87. – P. 1696.
31. Roth S.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. // Arch. Intern. Med. – 1986. – Vol. 146. №10. – P. 1075-1076.
32. Shah A., Thjodleifsson B., Murray F., et al. Selective inhibition COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 339-346.
33. Sighthorsson G., Crane R., Simon T., et al. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indometacin. // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 527-532.
34. Singh G., et al. // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156. – P. 1530-1536.
35. Singh G. Recent consideration in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy // Am J Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 31-38.
36. Tennenbaum H., Bombardier C., Davis P., Russel A.S. An Evidence-Based Approach to Prescribing Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference. // J. Rheum. – 2006. – Vol. 33. N1. – P. 140-157.
37. Wallace J.L., Bak A., McKnight W., et al. Cyclooxygenase-1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. // Gastroenterology. – 1998.

NSAID-ASSOCIATED DISEASES OF DIGESTIVE ORGANS

E.V. Shcherbatykh, A.N. Kalyagin, A.V. Shcherbatykh
(Irkutsk State Medical University, Russia)

The review of literature and own data on a problem of the lesion of digestive organs with NSAID is presented in the article.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КАЗАНЦЕВА Н.Ю. – 2007

ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТРИТОВ

Н.Ю.Казанцева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А.Горяев)

Резюме. На основании обследования 311 больных, направленных в Ревматологический центр г. Иркутска с неуточненными артритами, выявлены основные ошибки, затруднения и недостатки в диагностике ранних артритов. Впервые определена диагностическая ценность действующих классификационных критериев при диагностике четырех наиболее часто встречающихся ранних артритов. Статистическая обработка позволила выявить наиболее информативные критерии при диагностике ранних форм артритов. Выявлены факторы, затрудняющие раннюю диагностику, факторы риска прогрессирования ранних артритов. Предложен алгоритм диагностики неуточненных артритов.

Ключевые слова: Неуточненные артриты, ранняя диагностика, диагностические критерии.

Ревматические болезни, составляющие основу болезней костно-мышечной системы (БКМС), вследствие хронизации и прогрессирования поражения, в первую очередь опорно-двигательного аппарата, являются постоянным источником инвалидизации жителей страны [7].

При проведении более 30 лет назад многоцентровых исследований по программе EULAR было введено понятие «вероятный» артрит. В МКБ-10 «вероятные» РЗ идут под рубрикой «неуточненный» артрит.

По данным эпидемиологических исследований «неуточненные артриты» занимают от 10 до 30% от всех артритов данной нозологии [2].

Ранняя диагностика артритов в настоящее время особенно актуальна, поскольку современные методы лечения позволяют предотвратить или замедлить прогрессирование артритов [5].

Проблема точной и ранней диагностики ревматоидного артрита, как самого тяжелого заболевания из БКМС в настоящее время особенно актуальна. Эта проблема вызывает интерес во всем мире, что нашло отражение в создании специализированных клиник раннего артрита. Российская программа в рамках декады болезней костно-мышечной системы «РАДИКАЛ – ранний артрит, диагностика, исход, критерии, активность, лечение» – создана для объединения усилий врачей разных специальностей в области изучения раннего артрита.

С неуточненными артритами встречаются, прежде всего, врачи общей практики, работающие в поликлиниках [4,6].

От того как осведомлены врачи общей практики о ранних симптомах артритов, насколько правильно они могут провести дифференциальную диагностику и направить больного к узкому специалисту зависит исход заболевания [1,4].

Материалы и методы

На основании обследования 311 больных, направленных в Ревматологический центр г. Иркутска с неуточненными артритами (НА), нами выявлены основные ошибки при диагностике артритов, затрудняющие раннюю диагностику РА, псоритического артрита (ПсА), реактивного артрита (РеА), анкилозирующего спондилоартрита (АС), нами составлен алгоритм дифференциальной диагностики НА. При дифференциальной диагностике использовались для диагностики РА классификационные критерии Американской коллегии ревматологов, для диагностики серонегативных спондилоартритов – модифицированные Нью-Йоркские критерии, предложенные Европейской группой по изучению спондилоартритов, для диагностики реактивных артритов – критерии НИИ Ревматологии РАМН.

Статистическая обработка критериев позволяет выявить наиболее информативные диагностические критерии

и рекомендовать их для дифференциальной диагностики основных неуточненных артритов.

Для выявления наиболее значимых для ранней диагностики тестов мы вычисляли не только специфичность (с) и чувствительность (ч), но и предсказательную ценность положительного и отрицательного результата (Пр +, и Пр –) и отношение правдоподобия (Опр) по методике Р. Флетчер и соавт. [8].

Эффективность диагностического теста можно характеризовать через отношение правдоподобия. Отношение правдоподобия показывает во сколько раз выше вероятность данного теста у больных нежели в группе сравнения. Считается, что дополнительным способом описания точности диагностического теста служит отношение правдоподобия [8].

Определялись факторы риска (ФР) прогрессирования некоторых НА при этом высчитывались относительный риск (RR) и атрибутивный риск (AR) [8].

Результаты и обсуждение

Диагностика, по нашему мнению, НА происходит в 3 этапа:

I этап – врач общей практики или участковый терапевт должен поставить диагноз НА согласно шифра МКБ-10 и направить больного к ревматологу поликлиники.

II этап – врач-ревматолог поликлиники на основании лабораторного, рентгенологического обследования по диагностическим критериям выделяет 3 подгруппы:

- 1) Ранний артрит соответствующей нозологии;
- 2) Неуточненный артрит;
- 3) Артрита нет.

Ревматолог поликлиники направляет больного либо в ревмоцентр (2-ая подгруппа), либо в специализированный стационар для проведения базисной терапии (1-ая подгруппа).

III этап – городской ревматологический центр (консультант-ревматолог, отделение ревматологии).

Ранней диагностика считается, если от момента первых симптомов прошло 3-6 месяцев [5]. Таким образом, ранняя диагностика артрита идет через дифференциальную диагностику НА врачами первичного звена здравоохранения, которые обычно бывают недостаточно подготовлены в этом направлении. Именно на этом этапе происходит основная потеря времени при диагностике ранних артритов. Это первая проблема.

Вторая проблема – диагностические возможности действующих классификационных критериев при диагностике ранних артритов. Нами оценены диагностические возможности действующих классификационных критериев при диагностике неуточненных артритов и предложены наиболее информативные критерии. Из литературных [3] и наших данных известно, что с помощью существующих диагностических критериев ранний РА можно диагнос-

тировать только у 40-48% больных, приблизительно тоже положение с диагностикой других ранних артритов.

Наиболее информативными критериями ранней диагностики РА по нашим данным основанными на обследовании 120 больных явились следующие:

Утренняя скованность > 60 минут (ч=70,8%; С=58,3%; Пр+=53%; Пр-=75%; Опр=1,7); – наличие ревматоидного фактора в сыворотке крови (ч=62,5%; С=63,8%; Пр+=53%; Пр-=71%; Опр=1,67); – симметричный артрит > 6 недель (ч=97,9%; С=16,6%; Пр+=43%; Пр-=92%; Опр=1,1); – артрит суставов кистей (ч=93,7%; С=9,7%; Пр+=41%; Пр-=70%; Опр=1); артрит 3-х и более суставов > 6 недель (ч=89,9%; С=2,7%; Пр+=38%; Пр-=28%; Опр=0,9).

Наиболее информативными критериями ранней диагностики РА по нашим данным, основанным на обследовании 62 больных были: поражение ногтевых пластинок (ч=19,0%; С=95%; Пр+=88%; Пр-=35%; Опр=3,8); псориазические высыпания на коже (ч=71,4%; С=75%; Пр+=85%; Пр-=55%; Опр=3,0); синхронность кожного и суставного синдромов (ч=47,6%; С=80%; Пр+=83%; Пр-=42%; Опр=2,3); артрит дистальных межфаланговых суставов (ч=33%; С=75%; Пр+=73%; Пр-=34%; Опр=1,32); осевое поражение (ч=61,9%; С=56%; Пр+=72%; Пр-=38%; Опр=1,22); асимметричный хронический артрит (ч=57,1%; С=50%; Пр+=70%; Пр-=35%; Опр=1,14).

Наиболее информативными критериями ранней диагностики АС при обследовании 60 больных оказались: уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (ч=75,8%; С=90%; Пр+=88%; Пр-=41%; Опр=3,7); ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости (ч=50%; С=75%; Пр+=86%; Пр-=42%; Опр=2); боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3-х месяцев, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое (ч=47,5%; С=50%; Пр+=65%; Пр-=32%; Опр=0,9).

Наиболее информативными критериями ранней диагностики РеА при обследовании 69 больных были: – асимметричное поражение ограниченного числа суставов, преимущественно нижних конечностей (ч=81%; С=9%; Пр+=82%; Пр-=8,3%; Опр=9); – лабораторное подтверждение триггерной инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis* (ч=53%; С=81,8%; Пр+=93%; Пр-=25%; Опр=2,9).

Использование наиболее информативных критериев для дифференциальной диагностики НА позволило повысить своевременную диагностику ранних артритов на 15-20%. Несомненно, необходимо разрабатывать критерии ранней диагностики артритов, подобно тому, как это сделано для диагностики раннего РА [6,10]. Безусловно, разработка таких критериев дело сложное, трудоемкое, многоцентровое.

Прогнозирование характера течения раннего РА также составляет проблему диагностики. Проспективное наблюдение в течение 3-5 лет за 120 больными с неуточненным РА позволило выявить наиболее значимые факторы риска прогрессирования раннего РА. Многие авторитетные специалисты к плохим прогностическим факторам относят женский пол [9]. По нашим данным этот факт также имеет значение в прогрессировании РА (RR = 4,25; AR = 30,9).

Наиболее значимыми критериями в прогрессировании РА были: ускоренная СОЭ (RR = 13,2; AR = 52,1); высокий уровень СРБ (RR = 7,1; AR = 44,9). Положительная статистически значимая связь прогрессирования РА имела со следующими диагностическими критериями: симмет-

ричный артрит 3-х и более суставов более 6 недель (RR = 6,0; AR = 44); начало заболевания с болей и припухлости суставов стоп (RR = 5,1; AR = 19,7). Наличие инфекций верхних дыхательных путей в самом начале заболевания также прогностически неблагоприятный признак (RR = 6,8; AR = 31,6).

Выявлены факторы, затрудняющие диагностику РА. Наиболее значимыми факторами, затрудняющими своевременную диагностику раннего РА являются: позднее обращение больного к врачу ревматологу (AR = 50,6%), мужской пол больного (AR = 34,9%), начало заболевания с моно-олиго-артрита крупных суставов (AR = 34,3%), постепенное начало заболевания, не характерное для РА (AR = 27,1%). Отсутствие РФ в крови в диагностически значимых цифрах также затрудняет своевременную диагностику раннего РА (AR = 25,9%). По нашим данным ранний РА в большинстве случаев характеризуется не только местным воспалением суставов, но и общими признаками воспаления (увеличение СОЭ и СРБ). Отсутствие увеличения СОЭ и СРБ значительно затруднило раннюю диагностику РА. Атрибутивный риск этих факторов составил соответственно – 34,7 и 31,9%.

Зная вышеуказанные особенности течения раннего РА врач может улучшить своевременную диагностику. Незнание этих факторов также составляет проблему ранней диагностики РА.

Таким образом, проблемы ранней диагностики артритов заключаются:

- в недостаточном знании и соблюдении врачами первичного звена алгоритма диагностики неуточненных артритов;
- в преждевременном (до установления диагноза) назначении внутрисуставно глюкокортикостероидов или больших доз НПВП, что смазывает клиническую картину артритов;
- в ограничении возможностей классификационных критериев для диагностики ранних форм артритов, что не учитываются участковые терапевты, поскольку они недостаточно осведомлены;
- в незнании факторов, затрудняющих раннюю диагностику артритов;
- в отсутствии должного внимания к ФР прогрессирования раннего артрита;
- в отсутствии активного целенаправленного выявления пациентов с малосимптомными ранними артритами и в отсутствии активного наблюдения за больными НА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Некоторые неясные и нерешенные вопросы серонегативных спондилоартропатий // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 4. – С.10-17.
2. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988. – С.27-45.
3. Карагаев Д.Е. Основные тенденции и вариабильность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 2. – С.15-18.
4. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматологические болезни. – М.: Медицина, 1997. – С.257-304.
5. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // Русский мед. журнал. – 2002. – № 22. – С.1009-1012.
6. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации и алгоритмы для практических врачей. – М., 2004. – С.3-5.
7. Насонов Е.Л. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям. // Русский мед. журнал. – 2002. – № 22. – С. 3.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М., 2004. – 352 с.
9. Шостак Н.А., Логинова Т.К., Мурыянец А.А. Клиническая характеристика раннего ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 3. – С.137-145.
10. Emery P., Bredyold F.S. et al. Early referat recommendation for newly diagnosed new (naofid arthritis) // An.Rheum. Dis. – 2002. – V. 61. – P. 290-927.

THE PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSTICS OF ARTHRITES

N. U. Kazantseva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

On the base of the examination of 311 patients, sent to Irkutsk Rheumatic Center with nonspecified arthrites, there were revealed the basic mistakes, difficulties and shortcomings in diagnostics of early arthrites. For the first time there has been defined the diagnostic value of active classification criteria in diagnostics of the four the most widespread early arthrites. The statistical processing allowed to reveal the most informative criteria in the diagnostics of the risk factors of progressing early arthrites. The algorithm of diagnostics of nonspecified arthrites has been presented.

ХРОНИЧЕСКИЙ УРОГЕННЫЙ РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Т.В. Аснер

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав.- д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Проведено определение клинических проявлений хронического урогенного реактивного артрита. Установлены причины хронизации артрита.

Ключевые слова: хронический урогенный реактивный артрит, причины, проявления.

Урогенные реактивные артриты (УреА) – артриты, возникающие в хронологической связи с мочеполовой инфекцией, как правило, хламидийной – относятся к группе серонегативных спондилоартропатий. Существуют различные мнения в отношении длительности течения урогенных реактивных артритов. Так М.А. Khan (2002) называет их “эпизодом” периферийного артрита, возникающего после урогенитальной инфекции, длящимся от 4 до 5 месяцев. В.В. Бадюкин (2004) считает, что реактивные артриты характеризуются доброкачественным течением и нередко заканчиваются полным выздоровлением. Существуют и другие мнения. I. Colmegna с соавт. (2004) указывают, что выздоровление наступает лишь у 30% больных с постхламидийным артритом; у 1/5 пациентов заболевание может приобретать хроническое течение; у 38% – возникают повторные атаки; у 26% человек может сформироваться анкилозирующий спондилоартрит; у половины больных – рентгенологически выявляется сакроилеит при наблюдении в последующие 20 лет.

Детально хроническое течение УреА было описано Н. М. Киселевой с соавторами (2000) с длительностью течения суставного синдрома более 5 лет, который на протяжении всего времени наблюдения сохранял черты реактивного артрита. При этом описаны “стационарные” формы УреА, выявленные по обращаемости. Описания хронических форм этого заболевания, выявленных активно в группе повышенного риска, больных негонококковыми уретритами (НГУ), в доступной литературе не встретилось.

Целью исследования явилось определить клинические проявления хронических форм УреА у пациентов, выявленных активно, целенаправленно в группе больных НГУ.

Материалы и методы.

Проведено 2 проспективных исследования с интервалом в 15 лет. Обследовано 900 больных, страдающих негонококковыми уретритами (500 человек в 1 и 400 – во 2 исследованиях), сроки наблюдения в обоих случаях составляли 2,5 года (1982-1984 и 1999-2001 гг). Исследование проводилось одним врачом, отбор больных осуществлялся по единой скринирующей карте с последующим детальным клиническим обследованием в городском ревматологическом центре г. Иркутска. Всем проведено общепринятое в ревматологии клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование. Все больные осмотрены венерологом, при необходимости – урологом, окулистом. Исследование на хламидии проводилось несколькими способами. В 1 исследовании: 1) бактериоскопический метод, 2) исследование

антигенов хламидий в мазках-соскобах эпителия уретры с помощью флюоресцирующих антител методом, модифицированным совместно с Противочумным институтом Сибири и Дальнего Востока, лабораторией туляремии, зав.- к.м.н., ст. науч. сотр. Ю.В. Миранчук [1], 3) антитела к хламидийной инфекции определяли с помощью реакции связывания комплекса с групповым орнитозным антигеном Одесского производства бактериальных препаратов и сывороток. Во 2 исследовании: 1) проводилась реакция прямой иммунофлюоресценции для определения антигенов хламидий в мазках – соскобах эпителия уретры, использовалась тест-система ХлаМоноСкрин-2 фирмы «Ниармедик Плюс» и ХламиСлайд, Галард-Диагностикум, 2) при необходимости проводился метод полимеразной цепной реакции. Значимость результатов оценивалась путем определения t критерия Стьюдента. Критический уровень значимости = 0,05.

Результаты и обсуждение.

Как в 1, так и во 2 исследованиях, большая доля выявленных больных составили лица со сроком заболевания более 6 месяцев: (38 и 25 – 61,3% и 80,6% человек, соответственно) – с затяжным и хроническим течением суставного синдрома, и значительно меньше – во вре-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных урогенным реактивным артритом с затяжным и хроническим течением (в динамике за 15 лет)

Симптомы	2 исследование (n=25)		1 исследование (n=38)		p
	Абсол.	М ± m, %	Абсол.	М ± m, %	
Моноартикулярное поражение суставов	7	28,0 ± 8,9	5	13,1 ± 5,5	>0,05
Олигоартикулярное поражение суставов	13	52,0 ± 9,9	20	52,6 ± 8,1	>0,05
Полиартикулярное поражение суставов	5	20,0 ± 4,4	11	28,9 ± 7,4	>0,05
Поражение периартикулярных тканей	9	36,0 ± 9,6	21	55,3 ± 8,1	<0,05
Поражение крупных суставов ног	23	92 ± 5,4	20	52,6 ± 8,1	<0,001
Мелкие суставы кистей					
- асимметричные	4	16,0 ± 7,3	2	5,9 ± 3,5	>0,05
- симметричные			3	7,9 ± 4,4	>0,05
- лучезапястные	–	–	3	7,9 ± 4,4	>0,05
Мелкие суставы стоп					
- асимметричные	2	8,0 ± 5,4	7	18,4 ± 6,2	>0,05
- симметричные	–	–	1	2,6 ± 2,8	>0,05
Крупные и средние суставы рук	7	28,5 ± 9,0	11	29,0 ± 7,4	>0,05
Боли и атрофия мышц	16	64,0 ± 9,6	18	47,4 ± 8,1	>0,05
Сacroилеит R-логически подтверждённый	14(18)	77,7 ± 9,7	21(25)	84,0 ± 5,9	>0,05
- в т.ч. односторонний	8	33,3 ± 11,0	15	60,0 ± 7,9	>0,05
- в т.ч. двусторонний	8	44,4 ± 11,7	6	14,0 ± 5,6	>0,05
Поражение глаз (конъюнктивит, эписклерит)	11	44,0 ± 9,9	20	52,6 ± 8,1	>0,05
Кожные проявления (цирцинарный баланит, гиперкератоз подошв, ладоней, подногтевой)	15	60,0 ± 9,8	20	52,6 ± 8,1	>0,05
Полная триада или тетрада признаков	18	72,0 ± 8,9	25	65,8 ± 7,6	>0,05
Неполная триада или тетрада признаков	7	28,0 ± 8,9	10	26,3 ± 7,1	>0,05
Начало заболевания острое	3	12,0 ± 6,5	2	5,3 ± 3,5	>0,05

мы первой суставной атаки, сроком до 6 месяцев (24 и 6 – 38,7% и 19,4 % больных, соответственно). Из них 56,5 % больных в 1 исследовании и 48,4% пациентов во 2 имели заболевание сроком свыше 1 года.

Характерным является то, что как 15 лет назад, так и в настоящее время обращается к врачам – терапевтам лишь четверть (27,5 и 25,8%, соответственно) больных с так называемыми амбулаторными формами урогенных реактивных артритов. Но если в 1 исследовании заболевание не было распознано ни у одного больного (лечились под диагнозами «Остеохондроз», «Ревматизм» и другие), то в настоящее время лишь одному пациенту не выставлен диагноз УреА.

Клиническая картина дебюта УреА и хронических

полового синдрома. У пациентов с затяжными и хроническими формами хламидии выделялись в 63,2 – 64,0% случаев, а с учетом сочетанных инфекций (микоплазмы, трихомонады) – у 71,5-92,0% пациентов против 45,8 и 33,3% у лиц с острым течением ($p < 0,05$).

Хронический простатит диагностировался при затяжных и хронических формах болезни у 65,0-80,0% человек, в то время как в острых случаях лишь у 41,7-33,3% пациентов ($p < 0,05$). Это объясняется, вероятно, длительным персистированием хламидийной инфекции в мочеполовом тракте, что и способствует хроническому течению УреА.

В ходе исследования в обоих случаях проводилось динамическое наблюдение за выявленными больными в среднем 2,5 года, осуществлялась диспансеризация их

(лечение у уролога с применением антибиотиков, местная санация очага инфекции, направлялись на лечение половые партнеры), а также у ревматолога (применялись нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды местно, физиотерапия, массаж, лечебная физкультура).

Отмечено, что у лиц, выявленных в дебюте болезни прогноз был значительно лучше – у них в 76,2-66,6% случаев отмечалась положительная динамика (стабилизация процесса, длительная ремиссия). У пациентов, выявленных с затяжными и хроническими формами болезни стабилизация и длительная ремиссия наблюдались лишь в 46,7-60,0% случаев ($p < 0,05$).

Таким образом, как показало двухкратное исследование урогенных реактивных артритов, выявленных в группе повышенного риска, хронические формы их существуют. Хронизация процесса даже при своевременном обращении к врачу возможна примерно у половины больных. Клинически хронические варианты УреА даже при длительном течении сохраняют черты заболевания и не представляют существенной трудности в диагностике. Причиной хронизации суставного синдрома следует, вероятнее всего, считать длительно сохраняющийся активный воспалительный процесс в урогенитальном тракте, в частности в предстательной железе, обусловленный персистенцией хламидийной инфекции.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных урогенным реактивным артритом, выявленных в дебюте болезни (в динамике за 15 лет)

Симптомы	2 исследование (n=6)		1 исследование (n=24)		p
	Абсол.	M ± m, %	Абсол.	M ± m, %	
Моноартикулярное поражение суставов	1	16,6±5,3	4	16,6±7,6	>0,05
Олигоартикулярное поражение суставов	4	66,6±9,2	12	50,0±10,2	>0,05
Полиартикулярное поражение суставов	1	16,6±15,3	5	20,8± 8,3	>0,05
Поражение периартикулярных тканей	-	-	12	50,0 ± 0,2	-
Поражение крупных суставов ног	6	100	14	58,3± 10,0	<0,001
Мелкие суставы кистей асимметричные	1	16,6±15,3	2	8,3 ± 5,5	>0,05
Мелкие суставы стоп асимметричные	1	16,6±15,3	3	12,5 ± 6,8	>0,05
Локтевые суставы	1	16,6±15,3	3	12,5 ± 6,8	>0,05
Боли и атрофия мышц	2	33,3 ±19,1	9	37,5± 9,8	>0,05
Сакроилеит, подтверждение R-логически в том числе:					
односторонний,	1(3)	33,3±27,1	11(16)	68,8±11,5	> 0,05
двусторонний	-	-	2(16)	12,5± 8,4	> 0,05
Поражение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит)	2	33,3±19,2	6	25,0± 8,0	>0,05
Кожные проявления (цирцинарный баланит, гиперкератоз подошв, ладоней, подногтевой)	4	66,6±19,2	10	41,7±10,0	>0,05
Полная триада или тетрада признаков	5	83,3±15,3	15	62,5± 9,8	>0,05
Неполная триада или тетрада признаков	1	16,6±15,3	9	37,5± 9,8	>0,05
Начало заболевания острое, лихорадка	1	16,6±15,3	8	33,3± 9,6	>0,05

форм его во многом схожа (табл. 1, 2) и не представляет сложностей в диагностике. Проявляется более, чем у половины больных полной развернутой формой триады и тетрады признаков с поражением глаз и кожи. Суставной синдром у пациентов, выявленных в дебюте и страдающих затяжными и хроническими формами УреА преимущественно представлен олиго-моноартритом с преимущественным поражением крупных суставов ног, артрит чаще асимметричный, более, чем у 1/3 пациентов вовлекаются периартикулярные ткани (подпяточный- и ахиллобурсит, подошвенный фасциит). Наиболее существенным отличием суставного синдрома являлся рентгенологически доказанный сакроилеит – он значительно чаще наблюдался у пациентов с длительно протекающим заболеванием.

Значительные отличия выявлены со стороны моче-

предстательной железе, обусловленный персистенцией хламидийной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аснер Т.В., Миранчук Ю.В. Модификация метода определения хламидий в мазках эпителия уретры. // К конференции изобретателей и рационализаторов: Тез. Докл. – Иркутск, 1987. – С. 52-54.
2. Бадюкин В.В. Место сульфасалазина в комплексной терапии серонегативных спондилоартритов. // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4 – С. 68-72.
3. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. vol. 17 – P. 348-369.
4. Khan M.A. Update on spondyloarthropathies. // Ann. Intern. Med. – 2002 – vol. 136 – P. 896-907.

IS THE CHRONIC UROGENIC REACTIVE ARTHRITIS A MYTH OR REALITY

T. V. Asner
(Irkutsk State Medical University, Russia)

There has been conducted the definition of clinic manifestations of chronic urogenic reactive arthritis. The causes of chronic arthritis have been established.

ПОКАЗАТЕЛИ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИХ ДИНАМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

О. В. Симонова, Б. Ф. Немцов, Е. Н. Сухих

(Кировская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.В. Шешунов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н. проф. Б. Ф. Немцов)

Резюме. Установлено, что стабильные метаболиты оксида азота являются дополнительными критериями активности, системности поражения и эффективности терапии при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, оксид азота.

В последние годы активно изучается один из вазоактивных гормонов эндотелия – оксид азота и его роль в воспалении [1,3,5]. Оксид азота участвует в многочисленных биологических процессах в организме. Доказана его роль в поддержании воспаления при ревматических заболеваниях в том числе при ревматоидном артрите (РА). Описаны как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты оксида азота. Будучи вазодилатором и усиливая кровоток, окись азота может участвовать в развитии таких признаков воспаления, как покраснение и локальная гиперемия, отек. С другой стороны, окись азота подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, конкурируя с рецепторами или, выступая в роли сквенджера супероксидных радикалов, ингибирует синтез ПГЕ2, тромбоксана, ИЛ-6 и продукцию супероксидных радикалов нейтрофилами, т.е. проявляет противовоспалительную активность [4].

Цель исследования: изучить клиническое значение показателей стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и в моче у больных РА, в зависимости от клинических особенностей болезни и их динамику в процессе применения комбинированной терапии проспидином и метотрексатом.

Материал и методы.

Нами было проведено изучение уровней показателей стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи у больных достоверным РА (n=60), получавших комбинированную терапию проспидином и метотрексатом и группы здоровых доноров (n=35), возрастной и половой состав которых соответствовал обследуемой группе больных РА.

Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче определяли с помощью реактива Грисса [1,2]. Стабильные метаболиты оксида азота определяли до лечения и через 3, 6, 12 месяцев комбинированной терапии проспидином и метотрексатом. Перед исследованием больным за 48 часов назначалась диета (исключение продуктов содержащих большое количество нитратов – колбасы, консервы, свежие овощи и фрукты). Статистическая обработка осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. Значимы различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение.

Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА было достоверно выше, чем у здоровых доноров контрольной группы, и их

Таблица 1. Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче здоровых доноров и больных РА в зависимости от степени активности заболевания (X±σ)

Стабильные метаболиты оксида азота (мкг/л)	Контроль (n=35)	Степень активности РА		p
		II (n=51)	III (n=9)	
Сыворотка крови	4,2±0,78	12,5±3,9	21,18±4,9	p1 <0,001 p2 <0,001
Моча	2,1±0,45	7,3±4,2	15,1±4,9	p1 <0,001 p2 <0,001

Примечание: p1 – значимость различия между II и III ст. активности, p2 – значимость различия между контрольной группой и больными РА.

концентрация повышалась с увеличением активности заболевания (табл. 1).

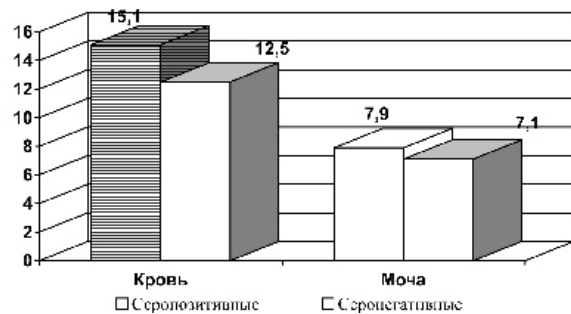
Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче больных с III степенью активности РА было значимо выше (p<0,001), чем у больных с II степенью активности РА. При изучении показателей стабильных метаболитов оксида азота у больных РА с наличием или отсутствием экстраартикулярных проявлений отмечены также достоверно (p<0,001) более высокие показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА с экстраартикулярными проявлениями, по сравнению с группой больных РА без экстраартикулярных проявлений (рис. 1).

Рис. 1 Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА с экстраартикулярными проявлениями мкг/л.



Было проведено изучение показателей стабильных метаболитов оксида азота в зависимости от серопринадлежности больных (рис.2). При этом были получены следующие результаты: у больных РА серопозитивных по РФ показатели стабильных метаболитов оксида азота также были значимо выше (p<0,05), по сравнению с больными РА серонегативными по РФ.

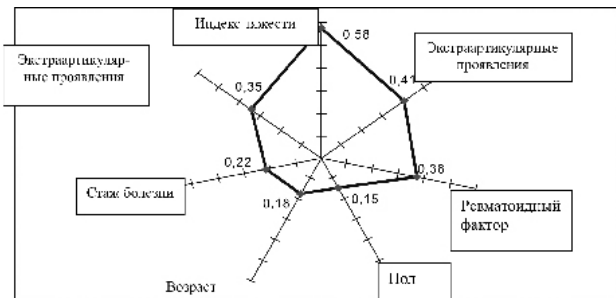
Рис. 2 Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА в зависимости от серопринадлежности, мкг/л



Изучены также взаимосвязь между содержанием стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и

некоторыми клинко-лабораторными особенностями РА при помощи коэффициента корреляции Спирмена (рис. 3).

Рис. 3. Связь показателей стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови с клинко-лабораторными особенностями болезни



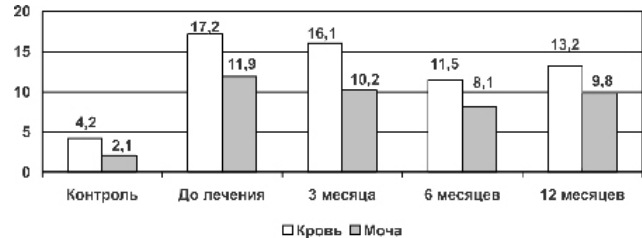
При проведении корреляционного анализа уровня показателей стабильных метаболитов оксида азота и некоторых клинических особенностей болезни отмечена прямая сильная корреляция уровня показателей стабильных метаболитов оксида азота с увеличением индекса тяжести болезни ($r=0,58$; $p=0,049$), наличием экстраартикулярных проявлений ($r=0,41$; $p<0,001$), наличием РФ ($r=0,38$; $p<0,001$), наличием сопутствующей артериальной гипертензии ($r=0,35$; $p<0,01$).

Таким образом, концентрация стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных РА нарастала при увеличении тяжести и активности РА, числа системных проявлений и титров РФ. При этом отсутствовала связь между уровнем стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи и полом ($r=0,15$; $p>0,05$), возрастом ($r=0,18$; $p>0,05$) и стажем болезни ($r=0,22$; $p>0,05$). Полученные нами данные по содержанию стабильных метаболитов оксида азота показали их высокую корреляционную связь с индексом тяжести, экстраартикулярными проявлениями, серопозитивностью, и наличием сопутствующей артериальной гипертензии.

При изучении динамики показателей стабильных метаболитов оксида азота в процессе комбинированной терапии проспидином и метотрексатом было установлено, что к 3 месяцам лечения наблюдалась тенденция к снижению

уровня стабильных метаболитов оксида азота по сравнению с показателями до лечения, а к 6 месяцам лечения отмечено достоверное снижение показателей стабильных метаболитов оксида азота (рис. 4).

Рис. 4. Динамика показателей стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи у больных РА в процессе комбинированной терапии



К 12 месяцам комбинированной терапии уровень стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи возрос, но продолжал оставаться ниже, чем до начала лечения.

Таким образом, определение стабильных метаболитов оксида азота у больных РА имеет определенное клиническое значение. Это проявляется в достоверном повышении их уровня у больных РА по сравнению с группой здоровых доноров, является показателем отражающим степень тяжести и наличие экстраартикулярных проявлений и РФ, а также может служить дополнительным критерием оценки эффективности проводимой терапии. Все это позволяет рекомендовать определение стабильных метаболитов оксида азота у больных РА в качестве дополнительного критерия активности процесса, системности поражения, и показателя эффективности проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. -1998. -т.63. -№7. -С.867-869.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. -2000. -№4. -С.3-5.
3. Малоч А.В., Майданник В.Г., Кубанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме // Нефрология и диализ. -2000. -№1 -2. -С.69-75.
4. Abramson S.B., Clancy R., Koehene C. et al. Nitric oxide mediates cytokine dependent susceptibility to oxidant injury in articular chondrocytes // J.Invest.Med.-1995. -Vol.43. -P.246-247.
5. McCartney-Francis N., Allen J.B., Mizel D.E. et al. Suppression of arthritis by an inhibitor of Nitric oxide synthase // J.Exp.Med.-1993. -Vol.178. -P.749-754.

THE INDICES OF STABLE METABOLITES OF NITRIC OXIDE IN SERUM OF BLOOD AND URINE IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS DYNAMICS UNDER THE INFLUENCE OF BASIC THERAPY

O. V. Simonova, B. F. Nemtsov, E. N. Sukhikh
(Kirov State Medical Academy, Russia)

It has been established that stable metabolites of NO are the additional criteria of the activity, system of lesion and effective therapy of rheumatic arthritis.

© АЛЕКСАНДРОВ А.В., МНАЦАКАНЯН С.Г., КОТЕЛЬНИКОВА О.В., АЛЕХИНА И.Ю., МАХАЧЕВ М.А., ГОНТАРЬ И.П. – 2007

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИММУНОДИАГНОСТИКИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Александров, С.Г. Мнацаканян, О.В. Котельникова, И.Ю. Алехина, М.А. Махачев, И.П. Гонтарь
(ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград, директор – д.м.н., проф., акад. РАМН А.Б. Зборовский)

Резюме. Показана возможность использования антител к аденозиндезаминазе для иммунодиагностики ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аденозиндезаминаза, иммунодиагностика.

Известно, что с активностью аденозиндезаминазы (АДА), являющейся ключевым ферментом пуринового метаболизма (ПМ), тесно связаны иммунологические

процессы в организме. Снижение активности АДА и следующие за этим многочисленные изменения, являющиеся результатом накопления в клетке токсических концент-

раций аденозина, дезоксиаденозина и соответствующих нуклеотидов, а также блокады рибонуклеотидредуктазы, приводят, в конечном счете, к остановке биосинтеза РНК, ДНК и гибели клеток. Учительная характерные иммунологические нарушения при ревматоидном артрите (РА) и участие ПМ в патогенезе этого заболевания [4], можно предположить, что снижение энзиматической активности ряда ферментов пуринового метаболизма, в том числе и АДА, может быть обусловлено как влиянием метаболических нарушений, так и гиперпродукцией антител (АТ) к этим ферментам [2].

Целью исследования является усовершенствование иммунологической диагностики и дифференциальной диагностики ревматоидного артрита путем исследования процессов антителообразования к аденозиндезаминазе с использованием иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 142 больных с достоверным РА по критериям Американской коллегии ревматологов, 48 больных остеоартрозом (ОА) и 30 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 46 лет (19 женщин и 11 мужчин) доноров станции переливания крови, прошедших обычное обследование.

Среди обследованных больных РА было 100 (70,4%) женщин и 42 (29,6%) мужчины. Средний возраст больных – 46,8±3,2 года. Степень активности патологического процесса определялась в соответствии с диагностическими критериями, рабочей классификацией РА и индексом DAS28 (Disease Activity Score), рекомендованным EULAR. I-ая степень активности РА установлена у 34 (24%), II-ая – у 88 (62%) и III-я – у 20 (14%) больных. Средняя продолжительность болезни – 12,4±3,8 лет. Комплексное клинико-инструментальное и иммуно-биохимическое обследование больных позволило выявить у 44 (31%) больных РА системные проявления заболевания. На основании рентгенологических исследований суставов (по O.Steinbrocker) у 10 (7%) больных установлена I стадия поражения, у 82 (58%) II стадия, у 46 (32%) III стадия и у 4 (3%) IV стадия поражения суставов. У подавляющего большинства больных 136 (96%) выявлялся полиартрит. У 102 (72%) больных в сыворотке крови методом латекс-агглютинации обнаружен ревматоидный фактор (РФ).

Под наблюдением находились также 48 больных ОА, из которых 30 (62,5%) женщин и 18 (37,5%) мужчин. Средний возраст больных ОА – 49,4±6,5 лет. Большинство больных (56%) было в возрасте свыше 50 лет. По данным рентгенологического метода обследования I стадия поражения суставов установлена у 18 (38%), II – у 26 (54%) и III – у 4 (8%) больных ОА. Средняя продолжительность заболевания – 10,3±3,2 лет. По степени функциональной недостаточности суставов больные распределены следующим образом: ФНС-0 – 7 (15%), ФНС-1 – 34 (70%), ФНС-2 – 7 (15%) больных. Явления синовита выявлены у 27 (56%) больных ОА. Олиго- и моноартроз выявлены у 11 (23%) больных, полиостеоартроз – у 37 (77%). Узелковая форма ОА обнаружена у 12 (25%), безузелковая – у 36 (75%).

Антитела к АДА определялись иммуноферментным методом при иммобилизации антигена на микротитрационных полистироловых планшетах Immulon 2 (Dynatech Labs, Германия) и с использованием иммобилизированной формы магнитоуправляемых сорбентов (МС). Иммобилизацию АДА проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в структуру полиакриламидного геля по методике И.П. Гонтаря с соавт. (1991) [1]. В качестве антигена использовался коммерческий препарат АДА производства «Sigma», США (Cat. № А 5043) с активностью 130 Ед/мг. Результаты учитывали на многоканальном спектрофотометре АС-8К при длине волны 450 нм, полученные значения выражали в условных единицах оптической плотности (е.о.п.). Наличие антител считалось положительным при превышении значений оптической плотности на 2 средних квадратических отклонения (SD) от значений контрольной группы.

Для определения активности АДА в сыворотке крови

использовалась методика R.G. Martinek (1963), основанная на калориметрическом определении аммиака с помощью фенолгипохлоритного реактива [3].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета «STATISTICA 6.0» (StatSoft, USA), согласно условиям применения статистических процедур. Значимыми считались результаты при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая активность АДА в группе здоровых лиц составила 8,67±0,32 МЕ, средний уровень АТ к АДА составил 0,026±0,0031 е.о.п. Амплитуда колебаний ферментативной активности АДА рассчитывалась по формуле $M \pm 2\sigma$ и составила 5,17-12,17 МЕ; при определении АТ к АДА значения оптической плотности 0,06 е.о.п. ($M + 2\sigma$) в ELISA-тесте были приняты за верхнюю границу нормы (показатели, превышающие эти значения, считались положительными по АТ к АДА). Проведенные исследования существенных различий ферментных показателей и содержания антител к АДА в зависимости от пола и возраста не выявили.

У больных остеоартрозом (группа в целом) при поступлении на лечение по сравнению со здоровыми обнаружено повышение активности АДА ($p \pm 0,05$) (см. таб. 1). Достоверно значимых различий в содержании антител к АДА у больных ОА и в группе здоровых людей выявлено не было ($p > 0,05$). В 18,8% случаев отмечался повышенный уровень антител к АДА.

Таблица 1. Показатели активности АДА и содержание антител к АДА в сыворотке крови больных ОА и РА в зависимости от активности патологического процесса

Контингент обследуемых	Число наблюдений	Активность АДА М (SD)	Антитела к АДА М (SD)
Здоровые	30	8,67 (1,75)	0,026 (0,017)
Больные ОА (группа в целом)	48	9,43 (1,04)	0,037 (0,028)
Больные РА (группа в целом)	142	8,32 (3,34)	0,118 (0,095)
I степень активности РА	34	11,26 (3,15)	0,082 (0,029)
II степень активности РА	88	7,69 (2,44)	0,119 (0,065)
III степень активности РА	20	5,78 (1,22)	0,186 (0,048)

Сходство клинической картины воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, особенно на начальных этапах развития, затрудняет их дифференциальную диагностику. Сравнительный анализ РА и ОА показал, что у больных ОА (вся группа) и больных РА с минимальной степенью активности патологического процесса на фоне повышенной активности АДА (по сравнению с донорами, $p < 0,001$) отмечаются существенные различия в содержании АТ к АДА. Уровень антител к АДА при I степени активности РА значительно превышает соответствующие показатели у больных ОА ($p < 0,001$) и здоровых лиц ($p < 0,001$), тогда как различия между больными ОА и донорами незначимы ($p > 0,05$).

Таким образом, комплексное определение активности АДА и антител к АДА может служить дополнительным критерием в сложном процессе дифференциальной диагностики остеоартроза и РА на начальных стадиях заболевания с маловыраженными клиническими проявлениями. Изолированное же использование энзимных тестов с этой целью мало информативно.

У больных РА (группа в целом) по сравнению со здоровыми лицами обнаружено увеличение содержания АТ к АДА ($p < 0,001$) и практически неизменная активность АДА ($p < 0,1$) (табл. 1). Количество больных РА с повышенным уровнем АТ к АДА составило 55%.

При поступлении на стационарное лечение у больных РА с минимальной степенью активности (34 человека) по

сравнению со здоровыми лицами обнаружено повышение активности АДА ($p < 0,001$), что может свидетельствовать об активации аденозинового цикла метаболизма нуклеотидов при устранении аденозина, и увеличение уровня АТ к АДА ($p < 0,001$). Повышенные уровни АТ к АДА определялись в 30% случаев. Данная группа больных РА представляла особый интерес, так как клиничко-лабораторная диагностика малосимптомных форм РА затруднительна. Проведенные сравнительные исследования информативности общепринятых лабораторных тестов и совместного определения активности АДА и содержания антител к АДА при минимальной активности РА свидетельствуют о большей диагностической значимости изучаемых показателей (табл. 2).

Таблица 2. Информативность лабораторных показателей у больных РА с I степенью активности процесса (n=34)

Показатели	Нормальные значения	Частота выявления патологических изменений, %
СОЭ	2–15 мм/час	29,4
C-реактивный белок	< 1:8 (титр)	35,3
Серомукоид	< 0,18 г/л	11,8
ЦИК	< 4 ед	35,3
РФ	отрицательный	26,4
АНФ	отрицательный	14,7
Лейкоциты	< $9,0 \times 10^9$	11,8
Гемоглобин	120–140 г/л	8,82
Ig A	1,8–2,2 г/л	11,8
Ig G	10,0–12,0 г/л	44,1
Ig M	1,0–1,2 г/л	14,7
Активность АДА	5,13–12,21 МЕ	47,1
Антитела к АДА	до 0,06 е.о.п.	29,4

У больных РА со II степенью активности (88 человек) по сравнению со здоровыми лицами выявлено снижение активности АДА ($p < 0,05$) и увеличение уровня АТ к АДА ($p < 0,001$), причем число пациентов с повышенным уровнем аутоантител возросло до 50 (56,8%) человек. По сравнению с минимальной степенью активности патологичес-

кого процесса у больных РА с активностью II значительно ниже активность АДА ($p < 0,001$) и выше содержание АТ к АДА ($p < 0,01$).

У больных с максимальной степенью активности РА (20 человек) по сравнению со здоровыми выявлено снижение активности АДА ($p < 0,001$) и значительное увеличение уровня АТ к АДА ($p < 0,001$). Повышенные уровни АТ к АДА определялись у 18 (90%) пациентов из этой группы. У больных РА с III степенью активности по сравнению как с I-ой, так и со II-ой степенью (табл. 1) меньше активность АДА ($p < 0,001$) и выше содержание АТ к АДА ($p < 0,001$).

С увеличением активности заболевания происходит возрастание уровня определяемых антител на фоне снижения энзиматической активности АДА. Одной из причин подобных изменений может являться блокировка специфическими аутоантителами цитозольной и митохондриальной форм аденозиндезаминазы, появляющихся в сыворотке крови в процессе гибели клеток, а также части имеющейся в организме АДА, содержащейся во фракции плазматических мембран форменных элементов крови в виде комплекса с гликопротеидами, тормозя тем самым процесс внеклеточного превращения аденозина в инозин.

Таким образом, при РА обнаружена новая группа аутоантител – антитела к аденозиндезаминазе, определение которых в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента может использоваться для уточнения отдельных звеньев иммунопатогенеза РА, улучшения качества диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания. Полученные результаты позволяют рассматривать совместное определение активности АДА и АТ к данному ферменту в качестве дополнительных диагностических признаков при уточнении степени активности патологического процесса при РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Авторское свидетельство на изобретение N 1582657. – 1990.
- Lee J.Y., Hempel J., Deng J.S. Anti-adenosine deaminase antibodies in lupus erythematosus // Lupus. – 2002. – №11(3). – P.168-174.
- Martinek R.G. Micromethod for estimation of serum adenosine deaminase // Clin. Chem. – 1963. – Vol. 9. – № 5. – P. 620-625.
- Sari R.A., Taysi S., Yilmaz O., Bakan N. Correlation of serum levels of adenosine deaminase activity and its isoenzymes with disease activity in rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol.21, №1. – P.87-90.

THE PERFECTION OF THE TECHNOLOGIES OF IMMUNODIAGNOSTICS OF RHEUMATIC DISEASES

A. V. Aleksandrov, S. G. Mnatsakanjan, O. V. Kotelnikova, I. U. Alekhina, M. A. Makhachev, I. P. Gontar (Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology of RAMS, Volgograd, Russia)

There has been shown the possibility of the use of antibodies to adenosine deaminase with the purpose of immunodiagnosics of rheumatoid arthritis.

© МАТЮНОВА А.Е., БРЕГЕЛЬ Л.В. – 2007

АНАЛИЗ МЕТОДОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

А.Е. Матюнова, Л.В. Брегель

(Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – В.М. Селиверстов; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Брегель)

Резюме. Цель исследования - оценить наиболее эффективный метод базисной терапии, используемой в практике детского ревматолога. Проанализированы особенности течения системного варианта ювенильного идиопатического артрита и результаты базисной терапии с применением различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов. Установлено, что терапия метотрексатом более эффективно влияет на снижение лабораторной активности, а также на предупреждение эрозий суставов, чем аминохинолиновые производные ($p = 0,008$). Применение сандиммуна предотвращает рецидивы лихорадки, внесуставных проявлений, лабораторной активности у 86% и прогрессирование эрозий у всех больных ($p = 0,002$ в сравнении с лечением метотрексатом).

Ключевые слова: Ювенильный идиопатический артрит с системным началом, базисная терапия.

Среди ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) вариант с системным началом отличается наиболее выраженной активностью воспалительного ответа, яркой полисиндромностью, тяжелой функциональной недостаточностью суставов в острый период, и риском развития стойких суставных деформаций в дальнейшем [1,2]. ЮИА с системным началом диагностируется при детском артрите неизвестной этиологии, длящегося ≥ 6 недель со стойкой или предшествующей документированной лихорадкой в течение ≥ 2 недель и в сочетании с ≥ 2 из следующих признаков: 1) транзиторная эритематозная сыпь, 2) генерализованное увеличение лимфоузлов, 3) гепато- или спленомегалия, 4) серозиты [3,4]. В активной фазе значительно возрастает СОЭ и уровень С-реактивного белка, число лейкоцитов и тромбоцитов, появляется сдвиг влево в лейкоцитарной формуле и/или токсическая зернистость нейтрофилов. Артрит характеризуется генерализованным и быстро прогрессирующим деструктивным повреждением и стойкой инвалидизацией [5]. Заболевание обычно возникает в возрасте 2-3 года, но может начаться и в 1 год. Мальчики и девочки болеют одинаково часто [8]. По некоторым сведениям девочки болеют чаще [9].

Иммуносупрессивная (базисная) терапия позволяет остановить аутоиммунный процесс и профилировать деструктивные повреждения суставов, однако эффект разных препаратов иммуносупрессивного действия (аминохинолиновые препараты, стероиды, метотрексат, сандиммун) в настоящее время продолжает исследоваться [6,7].

Цель исследования - проанализировать особенности течения различных вариантов ЮИА, оценить результаты базисной терапии различными комбинациями иммуносупрессивных препаратов (аминохинолиновые препараты, стероиды, метотрексат, сандиммун).

Материалы и методы

В исследование было включено 45 детей (27 мальчиков, 60% и 18 девочек, 40%) в возрасте 1-15 лет с системным вариантом ЮИА, наблюдавшихся в областной детской клинической больнице. Критерии верификации включали: 1) распространенность и характер суставного синдрома, степень функциональных нарушений суставов, 2) внесуставные проявления (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, анемия, миокардиальная дисфункция). Дополнительно оценивались уровень СОЭ, гемоглобина, С-реактивного белка, число лейкоцитов в периферической крови. С учетом продолжительности болезни, указанные показатели были проанализированы по следующим временным интервалам: до 180 дней, 180-360 дней, более 360 дней. Критерии эффективности включали: 1) купирование показателей клинико-лабораторной активности, определяемой по распространенности суставного синдрома, экstrasуставных изменений и лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, ревматоидный фактор, лейкоцитоз, анемия и др.); 2) предупреждение рентгенологических изменений, определяющие прогноз заболевания (эрозии).

Статистическое исследование проводилось в программе BIOSTAT с применением t-критерия Стьюдента. Для определения влияния различных методов терапии на исследуемые признаки использован метод дисперсионного анализа. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди наблюдающихся в поликлинике областной детской больницы 140 детей с ЮИА, артрит с системным началом зарегистрирован у 45 детей и является наиболее распространенным клиническим вариантом (31% от 140). Среди больных с системным вариантом соотношение М/Д = 1,5/1. По нашим данным, наибольшее число случаев заболевания принадлежит пациентам возраста 4-10 лет (81%). Самые частыми клиническими проявлениями были высокая лихорадка - у 42 (93%) больных, утренняя скованность - у 39 (87%), выраженный синовит в дебюте заболевания - у 32 (71%), миокардиальная дисфункция - у 30 (66%), транзиторная экзантема - у 24 (53%). К более редким проявлениям относятся гепатоспленомегалия

- у 14 (31%), анемия - у 13 (28%), дисфункция поджелудочной железы - у 9 (20%), лимфаденопатия - у 6 (13%) и увеит - у 4 (9%). Со стороны лабораторных анализов резко увеличение СОЭ > 45 мм/ч отмечалось у 34 (75%), высокий уровень С-реактивного протеина - у 29 (64%), нейтрофильный лейкоцитоз - у 37 (82%).

Всем пациентам были назначены препараты базисной терапии. В зависимости от вида терапии выделены следующие группы: группа 1 (делагил+преднизолон) - 8 детей, группа 2 (метотрексат+преднизолон) - 17, группа 3 (монотерапия метотрексатом) - 24, группа 4 (пульс-терапия метипредом и циклофосфаном, в сочетании с метотрексатом и сеансами плазмафереза) - 8, группа 5 (сандиммун в сочетании с метотрексатом) - 12 детей. Эффект этих схем оценивался в течение 12 месяцев от начала лечения, с выделением трех градаций: 1) хороший эффект (выход в стойкую ремиссию); 2) неполная клинико-лабораторная ремиссия; 3) отсутствие эффекта.

Индукция клинико-лабораторной ремиссии при стартовой базисной терапии наступила у 40 из 45 больных (88,9%), и чаще она наблюдалась среди мальчиков (23, 85% от 27), чем среди девочек (12,7% от 18, $t = -5,0$, $df = 2$; $p = 0,038$). Достигнутая ремиссия в течение года от начала базисной терапии также значительно чаще сохранялась среди мальчиков - 21 (78%), чем среди девочек - 7 (39%), ($t = 4,4$, $df = 2$; $p = 0,047$).

Длительное течение ремиссии (≥ 3 лет) наблюдалось у 12 детей из всей группы (27%). Среди мальчиков длительная ремиссия тоже встречалась чаще - 9 случаев (33%) в сравнении с девочками - 3 (17%) ($t = -13,0$, $df = 2$; $p = 0,006$).

У остальных 33 (73%) детей через 3-4 года от начала заболевания число и тяжесть системных симптомов заметно уменьшились, и ведущим клиническим симптомом стал деформирующий полиартрит, который зарегистрирован у 20 пациентов (44%), из них чаще у девочек - 14 (78%), чем у мальчиков - 6 (22%), ($t = 8,7$, $df = 2$; $p = 0,028$).

Рентгенологические признаки эрозий суставных поверхностей были выявлены у 10 (20% от 45), и чаще деструкция суставов возникала у девочек - 5 (28%), в сравнении с мальчиками - 4 (15%) мальчика ($t = 3,3$, $df = 4$, $p = 0,03$).

Высокая клинико-лабораторная активность встречалась у 25 больных (56% от 45), в связи с чем для контроля острых воспалительных симптомов заболевания был назначен преднизолон per os. При крайне высокой активности, которая наблюдалась у 20 больных, контроля за острыми симптомами удалось достичь только пульс-терапией метипредом в сочетании с циклофосфаном, метотрексатом и сеансами плазмафереза (8 детей, 40% от 20), либо сочетанием метотрексата с сандиммуном (12 детей, 60% от 20).

Назначение в качестве стартовых болезнь-модифицирующих препаратов только преднизолона per os либо преднизолола + делагила наблюдалось лишь у небольшого числа детей, начавших лечение в районных больницах. Так, первоначально монотерапия преднизолоном была проведена у 8 больных (группа 1), причем через 6 месяцев от начала лечения положительный эффект не был достигнут у 7 (88%), и позже дополнительно назначен делагил. Однако при использовании данной комбинации системные симптомы болезни обычно не купировались (табл. 1). Утренняя скованность, лабораторные признаки активности, рецидивы лихорадки и сыпей сохранялись у большинства детей, а серозиты - у половины. Контрактуры развились в 1/3 случаев, остеопороз - у каждого второго, а суставные эрозии у каждого четвертого больного. Гормональная зависимость возникла у 2 (25%). Выход в неполную ремиссию с частыми рецидивами произошел лишь у половины пациентов; у остальных отсутствие положительного эффекта потребовало смены делагила на метотрексат.

В группе 2 (лечение метотрексатом+преднизолоном) ряд системных симптомов (лихорадка, сыпь) исчезли у подавляющего большинства ($t = 9,5$, $df = 2$; $p_{1-2} = 0,011$).

Однако другие системные проявления (гепатоспленомегалия, анемия, миокардиальная дисфункция) продолжали персистировать у 1/3 детей; не удалось достичь снижения СОЭ у трети, а лейкоцитоз и высокий титр С-реактивного белка сохранялись у большинства больных ($t=0,7$, $df=8$; $r_{группа1-2}=0,466$). Утренняя скованность сохранялась у 2/3, контрактуры сформировались у 1/5, остеопороз у 2/3, эрозии суставов более, чем у половины детей. Стойкая и полная ремиссия наступила лишь у 1/5, неполная – у 1/8 детей (табл. 1). По частоте деформирующих повреждений суставов эффект терапии в сравнении с предыдущей группой была неубедителен ($t=1,2$, $df=4$; $p=0,295$). В связи с этим смена данной комбинации базисной терапии потребовалась более чем половине больных.

Монотерапия метотрексатом (группа 3), в сравнении с комбинацией метотрексата с преднизолоном, купировала отдельные системные симптомы (лихорадка, сыпь) несколько реже, чем в группе 2. Так, монотерапия метотрексатом лучше влияла на снижение уровня СОЭ, С-реактивного белка и лейкоцитоз (симптомы исчезли у большинства, и сохранялись лишь у 1/4-1/3), а также на регресс органических проявлений ($t=2,7$, $df=10$; $r_{группа 2-3}=0,024$ для сравнения по всем системным симптомам) (табл.1). В этой группе утренняя скованность была купирована в 16 случаях (66%), а остеопороз и эрозии возникли лишь у 2 (8%) пациентов. Таким образом, по динамике показателей суставного повреждения монотерапия метотрексатом была эффективнее в сравнении с группой 2 ($t=3,0$, $df=4$; $p_{группа 2-3}=0,039$). Особенно заметна была эффективность базисной монотерапии метотрексатом в сравнении группой 1 по показателям клинико-лабораторной активности ($t=3,1$, $df=14$; $p_{группа1-3}=0,008$) снижению частоты деформирующих повреждений суставов ($t=3,4$, $df=4$; $p_{группа 1-3}=0,025$).

При крайне высокой активности заболевания применялась пульс-терапия метипредом и циклофосфаном, в сочетании с метотрексатом и сеансами плазмафереза (группа 4) (табл. 1). Пульс-терапия убедительно купировала лихорадку, сыпь и лейкоцитоз у большинства больных. Однако затем рецидивы лабораторной активности возникли вновь у всех больных, гепатоспленомегалия сохранилась у 3/4, анемия – у 1/3, миокардиальная дисфункция – у 1/4. Среди больных этой группы только у одного наступила стойкая ремиссия. Эрозии и контрактуры, несмотря на агрессивную базисную терапию, появлялись и прогрессировали в половине случаев. В сравнении с группой 1, а также группой 2, в группе 4 значимого преимущества по динамике клинико-лабораторных показателей не выявлено ($t=0,5$, $df=14$; $p1-4=0,58$ и $t=0,5$, $df=14$; $p2-4=0,57$). Активность

клинико-лабораторных показателей в группе 3 была ниже, чем в группе 4 ($t=2,6$, $df=10$; $p3-4=0,024$).

Сандиммун в сочетании с метотрексатом *per os* назначался 12 пациентам с системной формой ЮИА (группа 5) (табл. 1), причем 11 из них получали ранее преднизолон *per os* с развитием гормональной зависимости. Стойкая ремиссия (≥ 1 года) получена у 3/4 от общего числа детей этой группы. У всех 11 гормонозависимых больных удалось снизить дозу преднизолона. При лечении сандиммуном в течение ≥ 1 года исчезли рецидивы лихорадки и сыпи у всех больных, значительно уменьшились проявления серозитов и лабораторной активности у 11 (92%), а у 1 (8%) сохранилась гепатоспленомегалия. При лечении сандиммуном формирование контрактур не удалось предотвратить лишь у 1 (8%), прогрессирования эрозий суставов во всех случаях отмечено не было. Влияние сандиммуна+метотрексата на системную форму ЮИА по определяемым критериям было значимо выше в сравнении с иммуносупрессивным действием преднизолона, преднизолона+метотрексата, только метотрексата, пульс-терапии метипредом и циклофосфаном ($F=4,8$, $p1-5, 2-5, 3-5, 4-5=0,002$). Отмечена хорошая переносимость сандиммуна – токсических эффектов по показателям функциональной способности печени и почек не наблюдалось. Таким образом, эффект лечения комбинацией метотрексат+сандиммун лучше, чем при других использованных нами схемах базисной терапии.

Таким образом установлено, что в структуре ЮИА у детей преобладает системный вариант с ранним началом, который при длительности >1 года сопровождается деформацией суставов у 20% больных. Заболевание начинается симптомами высокой лихорадки (93%), утренней скованности (87%), выраженного синовита (71%), миокардиальной дисфункции (66%), гепатоспленомегалии (31%), анемии (28%), лимфаденопатии (13%); а спустя 3-4 года ведущим проявлением в 44% случаев становится полиартрит с прогрессирующей деструкцией суставов.

Монотерапия преднизолоном либо сочетание преднизолона с далагилем (плаквенилом) при ЮИА с системным началом не предотвращает деструкции суставов. При системной форме ЮИА пульс-терапия метипредом изолированно либо с циклофосфаном не предотвращает рецидивы и не снижает частоту суставной деструкции. При лечении преднизолоном плюс метотрексатом при системной форме ЮИА суставные эрозии возникают у 59% больных, а монотерапии метотрексатом *per os* – лишь у 8%.

Применение сандиммуна в сочетании с метотрексатом останавливает прогрессирование эрозий суставов во всех случаях.

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики заболевания на фоне различных схем базисной терапии ЮИА

Частота выявления, %	метотрексат + пульстерапия (n=8)	делагил + преднизолон (n=8)	метотрексат + преднизолон (n=17)	метотрексат-моно (n=24)	метотрексат + сандиммун (n=12)
СОЭ >45 мм/ч	75	75	71	29	16
лейкоцитоз >10×10 ⁹	13	50	88	29	8
СРБ >48МЕ/мл	75	75	82	25	16
лихорадка	13	63	12	21	0
сыпь	13	63	0	17	0
гепатоспленомегалия	75	38	29	21	8
анемия	38	13	24	8	0
кардиальная дисфункция	25	13	29	8	0
утренняя скованность ≥ 30 мин.	0	13	35	29	0
контрактуры	25	38	18	17	8
остеопороз	13	50	71	8	0
прогрессирование эрозий	50	25	59	8	0

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. Факторы неблагоприятного прогноза ювенильного ревматоидного артрита и возможности его изменения средствами лекарственной терапии // Рос. педиатр. журн. - 2003. - № 4. - С. 48-52.
2. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С. Принципы патогенетической терапии тяжелого ювенильного ревматоидного артрита // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII конгрессе педиатров России. - 2003. - С. 52-57.
3. Классификации и критерии диагностики ревматологических заболеваний: Методическое пособие. / Состав. А.Н. Калягина. Под ред. Ю.А.Горяева. - Иркутск: ИГМУ, 2006. - 84 с.
4. Кузьмина Н.Н., Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит: терминологические и классификационные аспекты // Научно-практич. ревматол. - 2000. - №1. - С. 35-42.
5. Кузьмина Н.Н., Воронцов И.М., Никишина И.П., Салугина С.О. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов // Научно-практич. ревматол. - 2001. - №1. - С. 25-32.

6. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Салугина С.О. Современная стратегия и тактика фармако-терапии ювенильных артритов // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.11. № 7. - С. 419-424.
7. Лукьянова А.Г., Шахбазян И.Е. Рациональная терапия ювенильного ревматоидного артрита у детей раннего возраста // Рос. педиатр. журн. - 2003. - № 1. - С. 14-17.
8. Лукьянова Е.М., Омельченко Е.И. Ревматоидный артрит у детей. - Киев, 2002. - 176 с.
9. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. - М.: ГЭОТАР-медцина,

2006. - 288 с.

10. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J., et al. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban, 1997 // J. Rheumat. - 1998. - Vol.25 (10), P.1991-1994.

11. Southwood T.R. New classifications of juvenile idiopathic arthritis Scand. // 28th Scand. Congress of Rheumatol. Abstracts from themeetingin Turkey, Finland, 7-10 Sept. 2000 // J. Rheumatology, 2000, - Vol. 29, (suppl. 114). - A54.

THE ANALYSIS OF DIFFERENT DISEASE-MODIFYING THERAPY METHODS IN SYSTEMIC-ONSET OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

A.E.Matyunova, L.V.Bregel

(Irkutsk State Regional Children's Hospital, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

The aim of this research is to estimate the most effective method of disease-modifying therapy of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. This article represents an analysis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis clinical course and results of immunosuppressive therapy with different combinations of disease-modifying drugs in children. Methotrexate (MTX) more effectively reduces laboratory activity and prevents erosion progression, than hydroxychloroquine plus prednisolon ($p=0,008$). Cyclosporin A prevents erosion progression in all patients and fever relapses, extraarticular changes and laboratory activity – in 86% of patients ($p=0,002$ - in comparison with MTX).

© ТУПИЦЫНА Г.В., ЗЛОБИНА Т.И., МЕНЬШИКОВА Л.В., КАЛЯГИН А.Н., СКЛЯНОВА М.В. - 2007

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА В УСЛОВИЯХ ИРКУТСКОГО ГОРОДСКОГО РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Г.В. Тупицына, Т.И. Злобина, Л.В. Меньшикова, А.Н. Калягин, М.В. Склянова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк, городской ревматологический центр, зав. – Т.И. Злобина)

Резюме. Представлены результаты применения инфликсимаба среди больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом на базе Иркутского городского ревматологического центра. Показана высокая эффективность данного вида терапии в ведении указанных категорий больных.

Ключевые слова: антитела к ФНО- α , инфликсимаб, базисная противовоспалительная терапия, биологические агенты, лечение, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит.

Инфликсимаб (ремикейд) – это селективный антагонист ФНО- α , являющегося ключевым цитокином ревматического воспаления, который блокирует его провоспалительные и другие биологические эффекты, тем самым оказывая мощное противовоспалительное действие. Подробно данные о свойствах препарат изложены в статье Е.Л. Насонова (2007) [3].

На сегодняшний день официально зарегистрированы следующие показания к применению инфликсимаба в ревматологии: ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориагический артрит.

Целью нашей работы явилось изучение эффективности применения инфликсимаба у больных с РА и АС, проходивших лечение в Иркутском городском ревматологическом центре.

Материалы и методы.

В исследование были включены 16 больных с верифицированным диагнозом РА (критерии ARA, 1984), все из них женщины, в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст $41,2 \pm 6,8$ лет), средняя длительность заболевания составила $11,5 \pm 3,7$ лет. Среди обследованных 2 степени активности наблюдалась у 9 (56%), 3 – у 7 (44%), 1 рентгенологическая стадия была у 1 (6%), 2 – у 5 (31%), 3 – у 8 (50,0%), 4 – у 2 (13%) больных. Серопозитивны по ревматоидному фактору были 9 (56%) больных.

Критерии включения в исследование больных РА были следующими: отсутствие эффекта на фоне лечения метотрексатом в дозе 12,5-20 мг/нед. или другими базисным противовоспалительным препаратов (БПВП) в течение 3 мес., 5 и более припухших суставов, увеличение СОЭ более 30 мм/ч или СРБ более 20 мг/л, индекс DAS > 3,2, необходимость снижения дозы глюкокортикостероидов, неэффективность или побочные действия БПВП. Критерии исключения: отсутствие лечения одним или бо-

лее БПВП в полной терапевтической дозе, купирование обострений, тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты С и В и др.), злокачественные новообразования, беременность и лактация, сердечная недостаточность 3-4 функциональных классов.

Ремикейд вводился в дозе 3 мг/кг в виде внутривенной инфузии в дозе 3 мг/кг, продолжительность инфузии не < 2 ч. Повторные инфузии по 3 мг/кг каждая через 2 и 6 нед., далее 1 раз в 8 нед. В течение не < 2-х часов наблюдения за пациентом для выявления посттрансфузионных реакций. Всего на курс проводилось 5-8 (от 3 до 13) инфузий. В качестве второго базисного противовоспалительного препарата 14 (88%) больных получали метотрексат в дозе 7,5-15,0 мг/неделю и 1 (6%) – лефлуномид в дозе 20 мг/сут., 1 (6%) больная базисной терапии не получала. Кроме того, 14 (88%) больных получали НПВП в среднетерапевтических дозах, 6 (38%) – пероральные глюкокортикостероиды в дозе 2,5-10,0 мг/сут.

Эффективность терапии РА оценивали по снижению на 20% и более числа припухших суставов (ЧПС), числа болезненных суставов (ЧБС), снижение на 20% и более лабораторных показателей, снижение DAS до 1,2 или на 3,2, отсутствие положительной динамики через 12 недель лечения свидетельствует о неэффективности терапии и является показанием к прекращению лечения. Клинико-лабораторные показатели оценивались перед каждым введением по общепринятым методикам.

В исследование были включены 12 больных с верифицированным определенным АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии, 1984), среди них 3 женщины и 9 мужчин. В возрасте от 20 до 54 лет ($33,0 \pm 20,5$). Длительность заболевания на момент исследования составила от 3 до 20 лет ($10,3 \pm 2,3$). У всех пациентов имели место поражение

осевого скелета, симметричный сакроилеит: 2 стадии – у 4, 3 – у 3, 4 – у 5. Имело место поражение периферических суставов – у 8, энтезисы – у 1 больных. Системные поражения наблюдались у 5 больных: у 2 – IgA-нефропатия, у 3 – лихорадка, у 1 – лимфаденопатия, у 1 – панувеит, у 1 – имел место неспецифический язвенный колит. У всех пациентов имела место высокая активность заболевания BASDAI более 4, выраженный болевой синдром в позвоночнике ВАШ более 40 мм. Все больные принимали терапию: НПВП в стандартных дозах, метотрексат – 5, сосудистые средства – 3, глюкокортикостероиды – 4 больных.

Показаниями для назначения инфликсимаба при АС являлись: определенный диагноз АС, сохранение активности болезни в течение более 4 недель, неэффективность стандартной терапии в течение 3 месяцев и более, отсутствие противопоказаний.

При АС доза инфликсимаба 3-5 мг/кг массы тела, методика применения соответствовала таковой при РА, нами использовалась доза 3 мг/кг. Длительность наблюдения составила 38-40 недель (от 3 до 15 инфузий).

Эффективность терапии инфликсимабом у больных АС оценивалась через 6-12 недель. За критерий эффективности принималось уменьшение счета BASDAI по крайней мере на 50% и/или на 2 балла по сравнению с исходным.

Значения представлялись в виде средних (M) и ошибки среднего арифметического (m), в абсолютных числах и процентах. Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента после проверки выборки на нормальность. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные с РА. У большинства больных в группе РА после первой инфузии отмечалась быстрая положительная динамика: ЧПС, ЧБС, СОЭ, уровня СРБ, РФ. По критериям Американской коллегии ревматологов 20% улучшения наблюдалось у 3 больных, 50% – у 6, 70% – ещё у 6. К 3-4 инфузии АКР 20% не улучшился у только у 2, к 5-6 инфузии у всех больных отмечался наибольший положительный эффект. В дальнейшем у 3 больных возникло обострение заболевания: СОЭ возросло до 55 мм/ч, увеличилось ЧПС, ЧБС. К концу 8-9 инфузии у 11 человек из 16 произошло достоверное снижение DAS 28 с 7,23 до 4,76 (табл. 1).

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения инфликсимабом у больных РА (n=16).

Показатели	До лечения	Через 2 недели	Через 6 недель	Через 14 недель	Через 22 недели	Через 30 недель	Через 38 недель	Через 46 недель
Боль по ВАШ, мм	71,5±20,6	41,3±16,3	38,1±17,4	34,2±17,6	30,4±18,4	30,2±18,7	30,8±18,1	30,1±16,5
Утренняя скованность, мин	90,3±70,8	41,2±23,2	35,0±20,2	38,3±51,1	32,1±34,7	30,3±49,3	28,3±35,6	23,1±31,4
ЧПС	17,4±10,0	11,5±7,8	8,4±7,6	7,4±6,8	6,8±7,2	6,1±3,1	6,8±7,1	6,9±6,8
ЧБС	35,7±17,5	28,3±14,9	23,1±16,4	20,1±15,9	18,0±15,0	18,3±10,4	12,9±9,5	10,0±8,8
Тяжесть состояния по ВАШ, мм	78,7±12,8	64,3±16,8	55,3±15,4	41,3±17,3	35,3±18,1	36,2±19,8	35,2±17,2	30,1±15,1
СОЭ, мм/ч	38,1±20,3	32,1±9,7	30,2±9,5	25,4±10,3	20,5±9,1	22,5±14,8	21,4±12,1	20,1±9,8
DAS	7,2±1,8	6,5±2,0	6,1±1,7	5,7±1,8	5,4±2,1	5,4±2,0	5,0±1,4	4,8±1,9

Побочные эффекты отмечены у 3 больных РА в виде трансфузионных реакций (лихорадка, тахикардия, приступы удушья). Причём из них у 1 больного на третьей

инфузии, у 2 – на девятой инфузии. Реакции были расценены как средние и тяжелые, требующие пребывания в условиях интенсивного наблюдения, в связи с чем лечение данным пациентам было прекращено.

Лечение было прекращено через 12 недель из-за отсутствия эффекта у 1, через 46 недель (к 8 инфузии) – у 3 больных с РА. В связи с обострением заболевания 1 больному увеличена доза препарата до 5 мг/кг массы тела, рекомендовано лечение ритуксимабом – 2 больным.

Больные с АС. На фоне проводимой терапии через 12 недель у 11 человек снижение активности болезни отмечалось на 50%, у 1 – лечение было неэффективным, в связи с чем было прекращено. Достигнутый положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения у 8 больных. Отмечалось увеличение активности болезни после 5 инфузии – у 3 больных с длительным течением заболевания, тяжелым поражением позвоночника. Обращала на себя внимание хорошая курация периферических артритов, системных проявлений, поражения глаз. Побочных эффектов зарегистрировано не было, у всех больных отмечалась удовлетворительная переносимость препарата.

Лечение инфликсимабом в настоящее время по нашим и литературным данным является единственным методом, который быстро и стойко подавляет активность АС, тормозит развитие функциональной недостаточности, улучшает качество жизни больных [1-4].

Таким образом, данные исследования показывают высокую эффективность лечения инфликсимабом резистентных РА и АС. В случае недостаточной эффективности лечения показано увеличение дозы препарата к 5-6 инфузии или увеличения кратности инфузий. На курс лечения требуется не менее 8-10 инфузий. В связи с наличием высокого риска побочных реакций данная терапия должна проводиться в условиях специализированного лечебно-профилактического учреждения, с обученным и подготовленным персоналом при наличии реанимационного оснащения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипова О.В., Злобина Т.И., Калыгин А.Н. Опыт применения Ремикейда в ревматологическом отделении г. Иркутска. // Тезисы IV Съезда ревматологов России, Казань, 23-26 мая 2005 г. // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №3. – Тезисы №31. – С. 10.
2. Антипова О.В., Злобина Т.И., Калыгин А.Н., Меньшикова Л.В. и др. Оценка эффективности применения инфликсимаба (ремикейда) у больных серонегативными спондилоартритами. // Современные проблемы ревматологии. Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции. / Под ред. Ю.А. Горяева, Л.В. Меньшиковой, А.Н. Калыгина. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2005. – С. 159-164.
3. Насонов Е.Л. Новые направления в терапии ревматоидного артрита: акцент на инфликсимаб и ритуксимаб. // Материалы международной научной конференции «Современные проблемы ревматологии». // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №7. – С. 13-19.
4. Braun J., Baraliakos X., Brandt J., et al. Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol. 44(5). – P. 670-676.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF INFlixIMAB IN CONDITIONS OF IRKUTSK MUNICIPAL RHEUMATOLOGICAL CENTER

G.V. Tupitsina, T.I. Zlobina, L.V. Menshikova, A.N. Kalyagin, M.V. Sklyanova
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1,
Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

Results of application of Infliximab among patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis on the basis of Irkutsk municipal rheumatological center are presented. High efficiency of the given kind of therapy in treatment of the specified categories of patients is shown.

АКТИВНОСТЬ ДИГИДРООРОТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЛИМФОЦИТОВ, ЭРИТРОЦИТОВ И ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Е.Э. Мозговая, А.Б. Зборовский

(ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, Волгоград, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. А.Б. Зборовский)

Резюме. У больных ревматоидным артритом (РА) исследовали активность дигидрооротатдегидрогеназы (ДОДГ) в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови. При РА в сравнении со здоровыми лицами было выявлено повышение активности ДОДГ лимфоцитов, эритроцитов и плазмы крови, а также изменение взаимосвязей между уровнями активности ДОДГ различной локализации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, дигидрооротатдегидрогеназа, лимфоциты, эритроциты, плазма крови.

Проблема болезней костно-мышечной системы (БКМС) – одна из наиболее значимых как медицинских, так и социально-экономических проблем не только в Российской Федерации, но и во всем мире. В связи с этим ООН и ВОЗ было принято решение о проведении в период 2000-2010 гг. «Международной декады костей и суставов», основной целью которой является предупреждение, раннее распознавание и лечение наиболее распространенных костно-суставных болезней.

Одной из наиболее «тяжелых» БКМС является ревматоидный артрит (РА). В 2004 г. его распространенность среди взрослого населения Волгоградской области достигла 243,3 на 100 тыс. населения, в то время как по РФ и ЮФО в целом была зарегистрирована меньшая общая заболеваемость РА (235,6 на 100 тыс. населения и 205,6 на 100 тыс. населения, соответственно).

Учитывая доказанность обменных нарушений при РА, а также важную роль для поддержания основных процессов жизнедеятельности организма взаимосвязанных между собой обменов пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, особый интерес представляет изучение энзимных систем, ответственных за обмен пуриновых и пиримидиновых метаболитов.

В настоящее время имеется ряд работ по изучению активности энзимов адениловой, гуаниловой ветви и конечного этапа пуринового обмена при ревматических заболеваниях суставов [1, 2, 3]. В то же время активность ферментов пиримидинового метаболизма, имеющих, вероятно, не меньшее значение при ревматических заболеваниях, практически остается мало изученной. В связи с этим нам представляется перспективным исследование активности дигидрооротатдегидрогеназы (ДОДГ) в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных РА.

Материалы и методы

Наблюдали 35 больных РА, из которых было 23 (65,7%) женщины и 12 (34,3%) мужчин. Средний возраст больных – 42,2±3,5 лет. Средняя продолжительность заболевания – 10,8±2,3 лет. В соответствии с диагностическими критериями и рабочей классификацией РА (В.А. Насонова и др., 1989) I (минимальная) степень активности патологического процесса определена у 9 (25,7%), II (умеренная) – у 21 (60,0%), III (максимальная) – у 5 (14,3%) больных. Быстро прогрессирующее течение РА выявлено в 12 (34,3%), медленно прогрессирующее течение – в 23 (65,7%), суставная форма – в 22 (62,9%), суставно-висцеральная форма – в 13 (37,1%) случаях. По модифицированным критериям Штейнброекера у 3 (8,6%) больных РА установлена I стадия поражения суставов, у 17 (48,6%) – II, у 11 (31,4%) – III, у 4 (11,4%) – IV. По степени функциональной недостаточности суставов (ФНС) распределение больных было следующим: ФНС-0 – у 3 (8,6%), ФНС-1 – у 12 (34,3%), ФНС-2 – у 17 (48,5%), ФНС-3 – у 3 (8,6%) больных.

Всем больным проводилось общепринятое комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Активность ДОДГ определяли в лизатах

эритроцитов (ДОДГэр), лимфоцитов (ДОДГл) и плазме крови (ДОДГпл). Выделение лимфоцитов проводили по методу А. Vouum [4]. Активность ДОДГ определяли по методу Н.С. Friedmann [5]. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

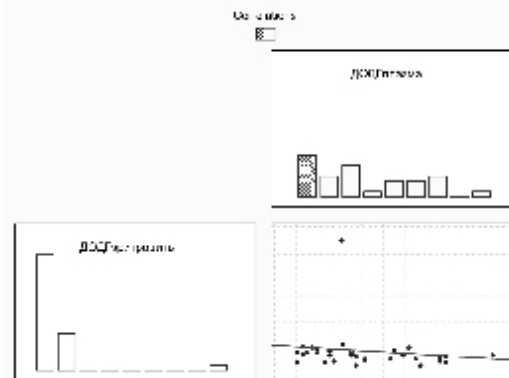
Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. При проверке гипотезы о равенстве средних 2-х независимых групп применяли критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Уровень значимости принимался равным 0,017. Для исследования взаимосвязи активности ДОДГ в трех исследуемых средах применяли метод Спирмена, а также двусторонний тест сравнения коэффициентов корреляции. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представляем предварительные результаты исследования активности ДОДГ крови у здоровых лиц и больных РА. Средние показатели активности ДОДГ у здоровых лиц составили ($M \pm \delta$): ДОДГэр – 0,92±0,95; ДОДГл – 4,36±1,04; ДОДГпл – 3,6±1,24. Существенной зависимости активности ДОДГ в лизатах эритроцитов, лимфоцитов и плазме крови от пола и возраста не выявлено.

При анализе взаимосвязей активности ДОДГ в исследуемых средах выявлена умеренная обратная корреляция между ДОДГэр и ДОДГпл ($r = -0,37$) (рис. 1).

Рис. 1. Взаимосвязь активности ДОДГ эритроцитов и плазмы крови у здоровых лиц.



Средние показатели активности ДОДГ у больных РА (вся группа) при поступлении на стационарное лечение составили: ДОДГэр – 1,55±0,46; ДОДГл – 5,85±0,91; ДОДГпл – 5,78±1,27. При этом в группе больных РА в сравнении со здоровыми лицами отмечалось повышение активности ДОДГэр, ДОДГл, ДОДГпл ($p < 0,001$). Анализ взаимосвязей активности ДОДГ в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови выявил сильную корреляционную связь между ДОДГэр и ДОДГпл ($r = 0,79$), ДОДГл и ДОДГпл ($r = 0,79$), умеренную корреляцию активности ДОДГэр и ДОДГл ($r = 0,74$) (рис. 2, 3).

Рис. 2. Взаимосвязь активности ДОДГ эритроцитов и лимфоцитов, эритроцитов и плазмы крови при РА.

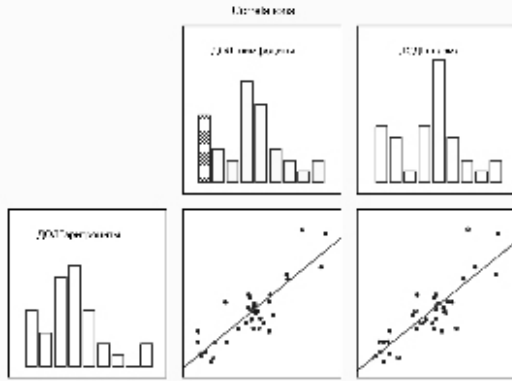
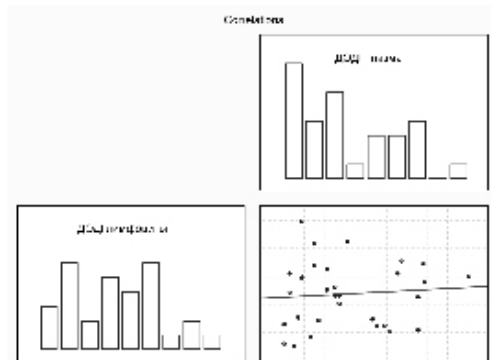


Рис. 3. Взаимосвязь активности ДОДГ лимфоцитов и плазмы крови при РА.



Для подтверждения существования различий между коэффициентами корреляции (одного знака) в группах

здоровых лиц и больных РА использовали двусторонний тест сравнения коэффициентов корреляции, результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Коэффициенты корреляции активности ДОДГ крови больных РА и здоровых лиц

	Коэффициент корреляции, r		p
	Здоровые (n=30)	Больные РА (n=35)	
ДОДГэр - ДОДГл	0,06	0,74	0,0012
ДОДГэр - ДОДГпл	-0,37	0,79	-
ДОДГл - ДОДГпл	0,14	0,79	0,0007

Были получены статистически значимые различия корреляционных связей активности ДОДГ эритроцитов и лимфоцитов, лимфоцитов и плазмы крови больных РА и здоровых лиц.

Таким образом, у больных РА выявлено повышение активности ДОДГ лимфоцитов, эритроцитов и плазмы крови. При развитии ревматоидного процесса происходит изменение взаимосвязей между уровнями активности ДОДГ различной локализации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бедина С.А. Клинико-диагностическое значение исследования активности аденозиндезаминазы, АМФ-дезаминазы, адениндезаминазы и изоферментов аденозиндезаминазы в крови больных ревматоидным артритом, остеоартрозом и подагрой. Дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1999. – 215 с.
2. Стажаров М.Ю. Клинико-патогенетическое значение исследования активности энзимов пуринового метаболизма и антиоксидантной системы крови у больных ревматоидным артритом, остеоартрозом и подагрой. С.62-66.
3. Черных Т.П. Клинико-патогенетическое значение исследования активности гуаниндезаминазы, гуанозиндезаминазы, гуанозинфосфориллазы, пуриноклеозидфосфориллазы и ее изоферментов у больных ревматоидным артритом, остеоартрозом и подагрой. Дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 1998. – 221 с.
4. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // Scand. J. Clin. Invest. — 1968. — Vol. 21. — Suppl. 97 (Paper IV) – P. 77-89.
5. Friedmann H.C., Vennesland B. Crystalline Dehydroorotic Dehydrogenase // J. Biol. Chem. – 1960. – Vol. 235, № 5. – P. 1526-1532.

THE ACTIVITY OF DIHYDROOROTATDEHYDROGENASE OF LYMPHOCYTES, ERYTHROCYTES AND BLOOD PLASMA IN RHEMATOID ARTHRITIS

E.E. Mozgovaja, F.B. Zborovsky

(State Scientific Research Institute for Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia)

In the patients with rheumatoid arthritis (RA) there has been investigated the activity of dihydroorotatdehydrogenase (DODG) in lysates of lymphocytes, erythrocytes and blood plasma. In RA the increase in activity of DODG of lymphocytes, erythrocytes and blood plasma as well as the changes in correlation between the levels of activity of DODG of various localization have been revealed, as compared with healthy persons.

© ИНЗЕЛЬ Т.Н. - 2007

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Т.Н. Инзель

(Томский военно-медицинский институт, начальник – д.м.н., проф. О.А. Жаткин)

Резюме. После обследования 40 мужчин в возрасте от 19 до 23 лет с признаками дисплазии соединительной ткани было установлено, что артралгии, возникающие после физической нагрузки, могут быть обусловлены дисплазией соединительной ткани. Причем, вероятность этого особенно велика при наличии пикнического типа конституции с гинекоморфным типом телосложения.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, патология опорно-двигательного аппарата, фенотипические маркеры.

Установлено, что наследственная дисплазия соединительной ткани является морфологической основой структурных и формообразующих изменений органов и систем, которые определяют диспластикозависимые нарушения функции, их осложнения и служат определяющей составляющей в формировании ассоциированной патологии [2-6].

Цель работы: оценить диагностическое значение соматотипа и маркеров дисплазии соединительной ткани в распознавании генеза артралгий у лиц молодого возраста.

Материал и методы

Было обследовано 40 мужчин молодого возраста от 17 до 23 лет (средний возраст 19,5±3,4), без органических поражений опорно-двигательного аппарата, имевших

внешние фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани [3]: зубочелюстные аномалии, миопию, микрогению, микрогнатию. Всем исследуемым были проведены респрос на наличие болей в суставах и антропологические изменения с использованием медицинских весов, ростомера, сантиметровой ленты, акушерского тазомера. Обследуемые были распределены на 2 группы: 1 группа – имеющие артралгии и 2 группа – не имеющие артралгий.

Расчеты для определения типа конституции проводили по индексу Риса-Айзенка, определяемого по формуле: $\text{рост (см)} \times 100 / \text{поперечный размер грудной клетки (см)} \times 6$. Значение индекса менее 97 соответствовало пикническому типу конституции, более 106 – астеническому, 97-105 – нормостеническому типу.

Тип телосложения интерпретировался по индексу Тоннера и рассчитывался по формуле: $3 \times \text{плечевой диаметр (см)} - \text{тазовый диаметр (см)}$. При значении индекса равном 93,5-87 – тип телосложения оценивался как мезоморфный, менее 87 – гинекоморфный, более 93,5 – андроморфный.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием z-критерия в программном пакете Biostatistic. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что у большинства обследованных лиц – у 30 из 40 (75%) – с внешними маркерами дисплазии соединительной ткани были выявлены артралгии коленных и/или голеностопных суставов (после выполнения физической нагрузки). Среди 30 лиц с артралгиями (1 группа) в 21 (70%) случае был выявлен пикнический тип конституции по индексу Риса-Айзенка. У 21 (70%) зарегистрирован ги-

некоморфный тип телосложения, у 9 (30%) – андроморфный по индексу Тоннера. У половины обследованных лиц с артралгиями были также выявлены сколиоз, плоскостопие, вальгусная деформация. Гипермобильность суставов (плечевых, локтевых и кистей рук) была установлена у 30%.

У 10 обследованных лиц (группа 2), не предъявлявших жалобы на боли в суставах после физической нагрузки, были выявлены одинаково часто как пикнический, так и нормостенический типы конституции при преобладающем (70%) андроморфном типе телосложения.

Таким образом, необходимо иметь в виду, что у лиц молодого возраста артралгии, возникающие после физической нагрузки, могут быть обусловлены дисплазией соединительной ткани. Причем, вероятность этого особенно велика при наличии пикнического типа конституции с гинекоморфным типом телосложения. Заклучая изложенное, следует подчеркнуть, что учет внешних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в сочетании с определением соматотипа, позволяет рационально определить генез артралгий у лиц молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. Изд. 2-е, исправ. и доп. – СПб.: ПОЛИТЕКС, 2000. – 115 с.
2. Кадурин Т.И. Наследственные коллагенопатии (Клиника. Лечение. Диагностика и диспансеризация). – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
3. Корнетов Н.А. Глоссарий стандартизированного описания регионарных морфологических дисплазий для клинических исследований в психиатрии и неврологии (методическое письмо). – Томск: Изд. ТНЦ СО РАМН, 1996. – с. 76.
4. Маслова Е.С. Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 22 с.
5. Яковлев В.М., Нечаева И.С. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика и лечение). – Омск, 1994. – С. 54-58, 187-188.
6. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Швецова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. – Томск: Сибирский издательский дом, 2004. – С. 6-11, 22-24.

DIAGNOSTIC VALUE OF PHENOTYPIC MARKERS OF THE PATHOLOGY OF THE BONE AND JOINT SYSTEM OF LOCOMOTOR DEVICE, ASSOCIATE WITH SYNDROME OF DYSPLASIA OF THE CONNECTING TISSUE IN PERSONS OF YOUNG AGE

T.N. Inzel

(Tomsk Military-Medical Institute, Russia)

After inspection of 40 men in the age from 19 till 23 years with attributes of displasia connecting tissues it has been established, that arthralgy, arising after physical activity, can be caused by displasia a connecting tissue. And, the probability of it is especially great in presence of picnic type of the constitution with gynecomorphic type of a constitution.

© ХРАМЦОВА Н.А., ЗЕМЛЯНИЧКИНА Н.В., ТРУХИНА Е.В. - 2007

ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Н.А. Храмова, Н.В. Земляничкина, Е.В. Трухина

(Иркутский институт усовершенствования врачей, ректор - д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. - член-корр. РАМН, д.м.н., проф. А.А. Дзизинский)

Резюме. Целью исследования явилось изучение кардиоваскулярного риска у больных ревматоидным артритом (РА). Была обследована 121 больная РА. Всем женщинам проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД, определялся уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ и оценка кардиоваскулярного риска. При оценке 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний установлено, что более 40% женщин, страдающих ревматоидным артритом, имеют умеренный, высокий и очень высокий риск. У трети обследуемых женщин с РА установлены различные варианты дислипидемий. Обнаружена прямая зависимость уровня общего холестерина и атерогенного липопротеида низкой плотности от продолжительности РА. Наиболее значимыми факторами кардиоваскулярного риска явились продолжительность РА свыше 20 лет, прием глюкокортикостероидов более 3 лет в дозе, превышающей 7,5 мг в сутки, наследственность по сердечно-сосудистой патологии, дислипидемии, менопауза более 10 лет, повышенный уровень СРБ и избыточная масса тела.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярная патология, факторы риска.

Хронические воспалительные заболевания суставов и позвоночника оказывают негативное влияние на продолжительность жизни пациентов, и главной причиной преждевременной смертности являются кардиоваскуляр-

ные осложнения [5,7,11]. Частота сердечно-сосудистых событий по данным эпидемиологического исследования при ревматоидном артрите (РА) в 3,7 раз выше по сравнению с общей популяцией [3]. У пациентов, страдающих РА, отмечено двукратное увеличение смертности от инсульта и инфаркта миокарда [12] и достоверно более высокая частота артериальной гипертонии, обусловленная не только приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [4,8]. У пациентов РА наблюдаются изменения липидного профиля, с повышением холестерина липопротеидов низкой плотности, что является атерогенным показателем [6,9]. Значительные показатели сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите свидетельствуют о возможном влиянии хронического воспаления на прогрессирование атеросклеротического процесса [1,9]. Подобные исследования в России немногочисленны и не отражают многофакторности проблемы сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Целью работы явилась оценка сердечно-сосудистого риска и факторов, влияющих на его формирование у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы.

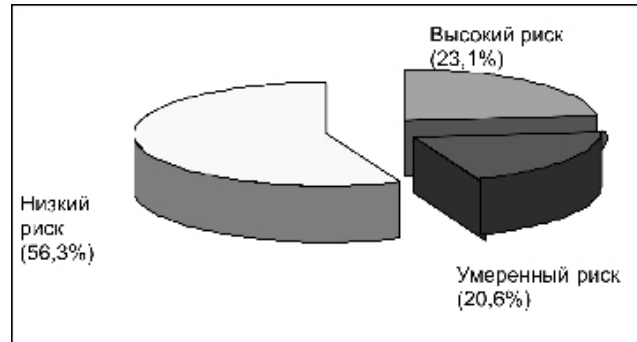
Обследована 121 больная с ревматоидным артритом в возрасте от 38 до 65 лет (средний возраст составил $58 \pm 6,7$ лет). Диагноз РА выставлен на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (1987г.). Продолжительность РА составила от 7 до 27 лет (в среднем $8,1 \pm 4,9$ года). В исследовании преобладали женщины с минимальной и умеренной степенью активности РА: с первой степенью активности было – 38%, со второй – 45%, с третьей – 17%. Для оценки особенностей течения и терапии ревматоидного артрита использовалась унифицированная Институт ревматологии РАМН анкета. Всем обследуемым проводилось суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД) на аппарате Meditech card(x)plote (Венгрия) и определялся уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и коэффициент атерогенности (КА). В соответствии с Европейскими рекомендациями по артериальной гипертонии 2007 года [10] за повышенное АД принимались среднесуточные значения выше 125/80 мм.рт.ст. Для определения влияния отдельных факторов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний проводилось сравнение двух групп женщин с РА, в одной из которых были больные с установленной сердечно-сосудистой патологией, методом логистического регрессионного анализа с оценкой величины OR (отношение шансов). Полученные данные представлены в виде среднего арифметического значения, стандартного отклонения и в процентах. Для оценки связи количественных признаков использовался метод расчета линейной регрессии и корреляции, в том числе с поправкой Спирмена. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Epi info ver. 6», «Biostat». Нормальность распределения оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова, Lillifors. Значимые различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по шкале SCORE [2] с учетом возраста, уровня АД и общего холестерина была проведена оценка суммарного 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА (рис.1). Высокий и очень высокий риск 10-летней смертности от сердечно-сосудистых заболеваний имели 28 (23,1%) женщин, средний возраст составил $63,3 \pm 3,7$ лет, причем 6 пациенток из их числа были в возрасте до 60 лет. Средние показатели суммарного риска в этой группе составили 6,5%. Умеренный риск сердечно-сосудистых осложнений установлен у 25 женщин (20,6%), в возрасте $61,5 \pm 6,6$ лет. У 68 (56,3%) пациенток с ревмато-

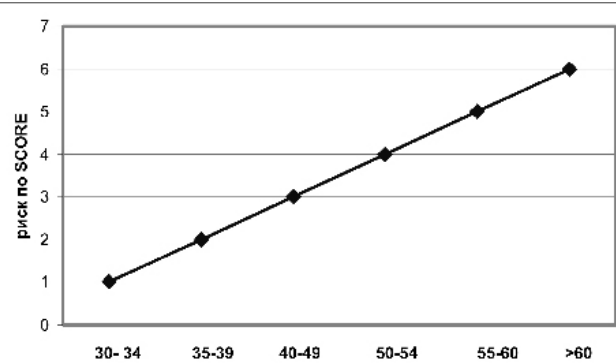
идным артритом в возрасте $47,5 \pm 8,2$ года риск развития фатального сердечно-сосудистого заболевания расценивается как низкий и составлял в среднем 1%.

Рисунок 1. Кардиоваскулярный риск смерти у женщин с ревматоидным артритом.



Как видно из рисунка 2, высокий и очень высокий риск 10-летней смертности от сердечно-сосудистых осложнений отмечался у женщин в возрастной категории после 55 лет, умеренный – в возрасте от 45 до 50 лет.

Рисунок 2. Показатель риска смерти в разные возрастные периоды у женщин с ревматоидным артритом



Таким образом, установлено, что у 43,7% женщин, страдающих РА в ранние возрастные периоды наблюдался умеренный, высокий и очень высокий риск 10-летней смертности от осложнений сердечно-сосудистой патологии.

Проведена оценка корреляционной зависимости сердечно-сосудистого риска с возрастом и продолжительностью ревматоидного артрита. Получена прямая пропорциональная зависимость степени суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений с продолжительностью ревматоидного артрита ($r=0,58$; $p < 0,01$) и возрастом пациенток ($r=0,4$; $p < 0,05$), причем первая зависимость оказалась более выраженной.

У всех обследуемых больных РА проводилась оценка состояния липидного спектра. Средний уровень общего холестерина составил $5,36 \pm 1,2$ (норма до 5,0 ммоль/л), липопротеидов высокой плотности – $1,35 \pm 0,3$ (норма выше 0,9 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности – $3,26 \pm 1,0$ (норма до 2,5 ммоль/л), триглицеридов – $1,46 \pm 0,8$ (норма до 2,3 ммоль/л), коэффициента атерогенности – $3,1 \pm 1,3$ (норма до 3,5).

У 17 (30,3%) женщин установлены различные типы дислипидемии. У 11 пациенток – II а тип, у 3 – II б, у трех женщин – III тип.

Средние показатели общего холестерина рассчитывались у женщин в зависимости от продолжительности болезни и в различные возрастные периоды. Не было установлено зависимости уровня общего холестерина от возраста пациенток. Так, в возрасте до 50 лет уровень холестерина у больных РА составил $4,95 \pm 0,9$ ммоль/л, а после

50 лет – $5,44 \pm 1,3$ ммоль/л ($p=0,16$, разница статистически недостоверна). В то же время, была получена достоверная прямая зависимость уровня общего холестерина от длительности заболевания. Уровень общего холестерина у женщин, болеющих РА до 10 лет составил $4,85 \pm 0,9$ ммоль/л, более 10 лет – $5,53 \pm 1,2$ ммоль/л ($p<0,05$).

Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем общего холестерина, ХС ЛПНП и продолжительностью РА ($r=0,32$, $p=0,03$ и $r=0,29$, $p=0,05$ соответственно). В то же время не получено достоверной зависимости между показателями липидного спектра и возрастом пациенток ($r=0,25$, $p=0,07$).

По результатам суточного мониторинга у 42 (34,7%) женщин, средний возраст которых составил $61,2 \pm 4,4$ года, определены повышенные показатели АД, у 79 (65,3%) пациенток показатели АД были в пределах нормы. Частота ИБС составила 18% (ишемические изменения сегмента ST установлены у 22 женщин). Как видно из таблицы 1, наиболее значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, страдающих РА, оказались продолжительность менопаузы свыше 10 лет ($OR=6,3$; $p<0,01$), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям ($OR=3,4$; $p<0,01$), дислипидемии ($OR=4,6$; $p<0,01$), прием глюкокортикостероидов продолжительностью более 3 лет в суточной дозе выше 7,5 мг ($OR=4,5$; $p<0,01$), умеренная и высокая активность РА по DAS 28 ($OR=4,0$; $p<0,03$). Установлено также, что индекс массы тела более 25 кг/м^2 , продолжительность РА более 20 лет и повышенный уровень СРБ свыше 0,6 являлись значимыми факторами риска, увеличивая частоту артериальной гипертонии в более чем 2 раза ($OR=2,5$, $p<0,01$; $OR=2,4$, $p<0,04$; $OR=2,2$, $p<0,05$ соответственно).

Таблица 1. Факторы кардиоваскулярного риска у женщин с ревматоидным артритом

Факторы риска	OR (доверительный интервал)	p
Продолжительность менопаузы свыше 10 лет	6,3 (2,7-10,2)	<0,01
Дислипидемии	4,6 (2,9-10,9)	<0,01
Прием ГК более 3 лет в дозе > 7,5мг/сут	4,5 (2,8-8,2)	<0,01
Умеренная и высокая активность РА по DAS 28	4,0 (2,5-7,2)	<0,03
Наследственность по ССЗ	3,4 (1,5-8,4)	<0,01
ИМТ>25кг/м ²	2,5 (1,1-5,3)	<0,01
Продолжительность РА более 20 лет	2,4 (1,03-5,6)	<0,04
СРБ > 0,6	2,2 (1,6-4,3)	<0,05

Полученные нами предварительные данные подтверждают мнение ряда исследователей [3,7,12] о том, что женщины, страдающие РА являются группой риска сердечно-сосудистых катастроф. Каждая вторая женщи-

на имела высокий и умеренный риск 10 летней смерти от кардиоваскулярных осложнений, причем у каждой пятой пациентки суммарный риск составляет более 5%, что расценивается как очень высокая вероятность сердечно-сосудистых катастроф и требует обязательной медикаментозной коррекции. Отмечена достоверная прямая корреляционная зависимость между степенью суммарного риска и продолжительностью РА, при отсутствии подобной зависимости с возрастом пациенток, что подтверждает мнение коллег [1,5,8] о возможном влиянии хронического воспалительного заболевания на сердечно-сосудистую патологию.

У трети обследуемых женщин с ревматоидным артритом установлены различные варианты дислипидемий. Обнаружена прямая зависимость уровня общего холестерина и атерогенного липопротеида низкой плотности от продолжительности болезни, а не от возраста пациенток, что предполагает влияние РА на состояние липидного спектра и, как следствие, прогрессирование атеросклеротического процесса.

Наиболее значимыми факторами кардиоваскулярного риска по предварительным результатам у женщин, страдающих РА явились продолжительность заболевания свыше 20 лет, прием глюкокортикостероидов более 3 лет в дозе, превышающей 7,5 мг в сутки, наследственность по сердечно-сосудистой патологии, менопауза более 10 лет, дислипидемии, высокая и умеренная активность РА, повышенный уровень СРБ и избыточная масса тела. Таким образом, всем пациенткам с ревматоидным артритом требуется регулярный контроль артериального давления, уровня липидов крови, оценка факторов риска, что дает возможность раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний и назначения профилактических и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. // Тер. архив. – 1998. - №9. – С. 92-95.
- Conroy, et al. // Eur. Heart J. – 2003. – V. 24. – P.987-1003.
- del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P., et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. // Arthritis Rheum. – 2001. - Vol. 44. - P. 2737–2745.
- Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. // Ann. Intern. Med. – 1994. - Vol.121. - P.289–300.
- Kitas G., Bancs M.J., Bacon P.A. Cardiac involvement in rheumatoid disease. // Clin. – 2001. – Vol. 1 (1). – P. 18-21.
- Kitas G.D., Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. // Rheumatology. – 2003. - Vol. 42. - P. 607–613.
- Mylykangas-Luosujarvi R. K., Aho K., Isomaki H.A. Mortality in rheumatoid arthritis. // Semin. Arthr. Rheum. – 1995. – Vol. 25 (3). – P. 193-202.
- Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. // Circulation. – 2003. - Vol. 108. - P. 2957–2963.
- Seriolo B., Sulli A., Burroni A., Cutolo M. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. // Reumatismol. – 2003. - Vol. 55. - P. 140–146.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2007.
- Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T., et al. The mortality of rheumatoid arthritis. // Arthr. Rheum. – 1994. – V. 37 (4) – P. 481-494.
- Wallberg-Jonsson S., et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. // J.Rheumatol. – 2002. – V. 29 (5) – P. 875-882.

RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

N.A. Hramtsova, N.V. Zemlyanichkina, E.V. Trukhina
(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

The aim of the investigation is studying risk factors of arterial hypertension that 121 women have with rheumatoid arthritis (RA). Estimating 10-year death risk from cardiovascular disease it has been established that more than 40% of women with rheumatoid arthritis have moderate and high risk. Direct relation of the level of total cholesterol and atherogenic lipoprotein of low density from rheumatoid arthritis has been revealed, not from the age of the patients. The most significant risk factors of rheumatoid arthritis are the age older than 50 years, the duration of RA more than 20 years, glucocorticosteroids more than 3 years daily dose with more than 7,5 mg, hereditary cardiovascular pathology, menopause more than 10 years, heightened level of c-reactive protein (CRP) and overweight.

ЧАСТОТА И СТЕПЕНЬ ОДЫШКИ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

С.В. Щукина, Н.В. Осипок, Ю. А. Горяев, И.В. Бутырина, В.И. Строкапытова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев;
МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк)

Резюме. На основании обследования 103 больных с достоверным анкилозирующим спондилоартритом, описывается частота, степень одышки, причины её возникновения, развившиеся заболевания дыхательной системы у данной категории больных.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, одышка, заболевания дыхательной системы.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – одна из центральных проблем современной ревматологии, что объясняется прежде всего, поражением лиц преимущественно трудоспособного возраста, неуклонным прогрессированием болезни, приводящим к снижению качества жизни и в итоге к инвалидизации [2, 4, 7]. АС даёт самую высокую среди ревматологических заболеваний инвалидизацию в молодом наиболее работоспособном возрасте – до 81% [1, 2]. Распространённость АС зависит в основном от частоты экспрессии HLA-B27 и среди взрослого населения различных климато-географических зон широко варьирует, что составляет в среднем 0,09 – 1,4% [6,9]. Заболевание возникает чаще в подростковом или молодом возрасте, крайне редко после 45 лет [1, 3, 6]. Мужчины болевают в 3 раза чаще, чем женщины [1, 2, 4, 6, 7]. В связи с тем, что АС является хроническим заболеванием, течение которого плохо поддаётся лечению и прогнозированию, продолжают исследования по характеру течения заболевания и по его системным проявлениям [1, 2, 4, 5, 6, 10, 11].

Системные проявления при АС наблюдаются не часто в виде поражения глаз (ириты, увеиты), кардиальной патологии, почечных синдромов, апикального фиброза лёгких, поражения нервной системы (компрессия, подвывих атланта, симптом «конского хвоста», вторичный радикулит) [4, 5, 6, 10, 11].

Известно, что при АС поражаются рёберно-позвоночные суставы, что ограничивает дыхательные экскурсии грудной клетки, уменьшение дыхательных экскурсий грудной клетки является одним из диагностических критериев АС [6]. Данных литературы о поражении лёгких очень мало. Специфичным поражением лёгких при АС считается развитие апикального пневмофиброза, который встречается не часто (3-4%) и требует проведения дифференциальной диагностики с туберкулёзными изменениями [5, 4].

Как часто встречаются поражения дыхательной системы у больных АС, каков патогенез развития дыхательной недостаточности, через какое время от начала заболевания, каковы их клинические проявления – все эти вопросы не освещены в литературе.

Цель работы – определить частоту и степень одышки у больных АС.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ревматологического центра г. Иркутска. Основная группа составила 103 пациента АС, среди них преобладали лица мужского пола (мужчин 77 чел. – 74,8%, женщин 26 чел. – 25,2%). Возраст больных колебался от 17 до 83-х лет. Давность заболевания составила от 1 до 30 лет. Всем больным диагноз АС был установлен в различное время и подтверждён в ходе длительного наблюдения. Диагноз верифицировался с помощью модифицированных Нью-Йоркских критериев (S. Van der Linden и соавт., 1984). Контрольная группа – составила 103 больных с другими ревматологическими заболеваниями, репрезентативных по полу и возрасту.

В обязательный минимум рентгенологических иссле-

дований входили рентгенография сакроилеальных сочленений, позвоночника и грудной клетки. Из лабораторных методов использовались ОАК, РФ, С-РБ для определения лабораторной активности заболевания. Для выявления признаков поражения лёгких использовалась спирография на аппарате SuperSpiro, пикфлоуметрия, рентгенография грудной клетки, а также шкала одышки Medical Research Council (MRC) [8]. 5-бальная шкала MRC – это одна из наиболее известных и широко используемых шкал одышки в пульмонологии, применяется для оценки одышки в условиях обычной дневной активности [8]. В трудных для диагностики случаях проводились ЭКГ, исследование газов крови, компьютерная томография лёгких. Для исключения влияния возраста на подвижность грудной клетки, была исследована контрольная группа, идентичная по полу и возрасту опытной. Статистическая обработка данных исследования выполнялась по t-критерию Стьюдента для относительных величин, хи-квадрат, коэффициенту корреляции по Спирмену. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании больных АС выяснилось, что у основной части больных передвижение на расстояние в несколько кварталов, поднятие по лестнице было затруднено не только из-за тугоподвижности и болей в суставах и позвоночнике, но и из-за одышки. При поражении грудного отдела позвоночника возникает ограничение экскурсий грудной клетки, что входит даже в диагностические критерии АС, это и обуславливает одышку у больных. Одышка по нашим данным встречается у 83,4% больных АС (табл.1), при этом преобладает 1 и 2 степени (66%).

Таблица 1. Тяжесть одышки у больных АС по шкале Medical Research Council

Степень одышки	Тяжесть одышки	Мужчины, чел. (%) (n=77)	Женщины, чел. (%) (n=26)	Всего, чел. (%) (n=103)
0	Нет	8 (7,8)	9 (8,7)	17 (16,5)
1	Лёгкая	36 (34,9)	11 (10,7)	47 (45,6)
2	Средняя	18 (17,5)	3 (2,9)	21 (20,4)
3	Тяжёлая	13 (12,6)	3 (2,9)	16 (15,5)
4	Очень тяжёлая	2 (1,9)	0 (0)	2 (1,9)

При поражении грудного отдела позвоночника – одышка встречается в 95,2%. Без поражения грудного отдела одышка по данным наших исследований не встречается. Для подтверждения значения поражения грудного отдела позвоночника была прослежена зависимость одышки от экскурсий грудной клетки. Экскурсия грудной клетки 4-5 см встретилась у 50 чел., из них одышка 1 ст. наблюдалась у 47, а одышка 2 ст. – у 3. Экскурсия грудной клетки 2-3 см встретилась у 31 пациента, из них одышка 2 ст. была обнаружена у 18, одышка 3 ст.- у 13. При экскурсиях грудной клетки 0-1 см у 5 пациентов, имели одышку 3 ст. – 3, 2 ст. – 2 (табл.2).

Таблица 2. Зависимость одышки от экскурсий грудной клетки (n=103).

Экскурсия грудной клетки (см)	Больных, чел.	Средняя степень одышки
6	17	0
4-5	50	1,1
3	15	2,0
2	16	2,8
0-1	5	3,4

Примечание: rs=0,98, p=0,016

Таким образом, при поражении грудного отдела позвоночника очень чётко прослеживается зависимость одышки от экскурсий грудной клетки. Чем меньше подвижность грудной клетки – тем чаще встречается одышка и тем выше её степень (rs=0,98, p=0,016).

У больных АС преобладают 1 и 2, в меньшей мере 3 и 4 ст. одышки (табл.3). В контрольной группе в основном имеет место преобладание 0 ст. одышки. Установлено, что пол и возраст больных не имеют влияния на развитие одышки при АС.

Таблица 3. Сравнение одышки у больных АС и контрольной группы.

Группа	Всего, чел.	Степени одышки, чел. (M%+ m)				
		0	1	2	3	4
АС	103	17 (16,5±3,7)	47 (45,6±4,9)	21 (20,4±3,9)	16 (15,5±3,6)	2 (1,9±1,3)
Контрольная группа	103	83 (80,6±3,9)	14 (13,6±3,4)	6 (5,8±2,3)	0	0

Примечание: хи-квадрат = 20,9; различие с контролем статистически значимо (p < 0,002).

По данным спирографии, наиболее часто при АС встречается рестриктивный тип – 59,2%, затем в одинаковых значениях обструктивный 5,8% и смешанный 5,8% типы диффузной способности лёгких. При сравнении спирографических данных в опытной и контрольной группах, чётко видно преобладание рестриктивного типа (59,2%) в группе больных АС и нормальной спирограммы (80,6%) в контрольной группе (табл.4). Это ещё раз доказывает влияние поражения грудного отдела позвоночника на экскурсии грудной клетки и на тип респираторной дисфункции.

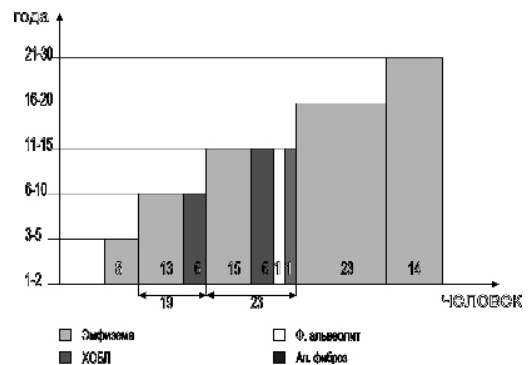
Таблица 4. Сравнение форм нарушения функции внешнего дыхания в опытной и контрольной группах

Формы дыхательной недостаточности	АС		Контрольная группа		p
	Абс., чел.	%+ m	Абс., чел.	%+ m	
Рестриктивная	61	59,2+4,8	11	10,7+3,0	< 0,001
Обструктивная	6	5,8+2,3	9	8,7+2,8	> 0,05
Смешанная	6	5,8+2,3	0	0	> 0,5
норма	30	29,1+4,5	83	80,6+3,9	< 0,001

За годы болезни АС у обследуемых пациентов были диагностированы следующие заболевания дыхательной системы: в большинстве случаев эмфизема лёгких – у 62 (60,2%), ХОБЛ – у 12 (11,7%), фиброзирующий альвеолит – у 1 (1%) и апикальный фиброз – у 1 (1%), перенесли пневмонию – 5 (4,9%), туберкулёз лёгких – 5 (4,9%), явных поражений дыхательной системы не было у 17 (16,5%) чел. Все заболевания легочной системы подтверждены рентгенограммами грудной клетки. В контрольной группе патологии дыхательной системы не имели 80,6%. Больных с ХОБЛ 8,7% – это в основном курильщики. Больных, перенесших пневмонию 6,8% – эта группа, выявлена у больных длительно страдающими ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, пневмония у них развивалась, как проявление системности в рамках основного заболевания. Наблюдалась эмфизема у 3,9% – это больные, у которых имеется хроническая патология позвоночника и ограничение экскурсии грудной

клетки: распространенный остеохондроз, остеохондроз грудного отдела, кифоз грудного отдела, остеопороз позвоночника.

Рис.1. Динамика поражения дыхательной системы у больных АС в зависимости от давности основного заболевания.



Поражения дыхательной системы развиваются у пациентов АС на протяжении всего заболевания. Это связано с прогрессированием АС и увеличением с годами ограничения дыхательных экскурсий лёгких. Эмфизема лёгких развивалась у большинства больных через 10 и более лет от начала заболевания (рис. 1), ХОБЛ через 6-15 лет, фиброзирующий альвеолит и апикальный фиброз через 11-15 лет. Таким образом, через 3-5 лет бронхолёгочные заболевания встречались у 8 чел., в виде эмфиземы лёгких, через 6-10 лет к эмфиземе присоединялась ХОБЛ.

Проведённые исследования показывают, что основная масса бронхолёгочных заболеваний возникает у больных АС через 10 и более лет от начала заболевания.

Таким образом, одышка встречается у 83,4% больных АС, при этом преобладает 1 и 2 степень (66%). Наиболее часто при АС встречается рестриктивный тип (59,2%). Главной причиной одышки при АС является поражение грудного отдела позвоночника. При поражении грудного отдела позвоночника очень чётко прослеживается зависимость одышки от экскурсий грудной клетки. Чем меньше подвижность грудной клетки – тем чаще встречается одышка и тем выше её степень. Наиболее частым заболеванием дыхательной системы у больных АС является эмфизема лёгких, которая и обуславливает одышку у этих больных. Проведённые исследования показывают, что основная масса бронхолёгочных заболеваний возникает у больных АС через 10 и более лет от начала заболевания.

Высокая частота респираторной дисфункции у больных АС диктует необходимость разработки комплекса профилактических мероприятий у этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Анкилозирующий спондиллоартрит // Российский мед. журнал. – 1999. – №6. – С. 38-42.
2. Горяев Ю.А. Течение болезни Бехтерева в Восточной Сибири // Плениум правления ВНОР: Тезисы докладов. – Казань, 1979. – С.25.
3. Гусейнов Н.И. Клиника и диагностика периферической формы болезни Бехтерева: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 1985. – 20с.
4. Карлова О.Г. Факторы риска развития и прогрессирования анкилозирующего спондиллоартрита: Автореф. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1998. – 20 с.
5. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: Руководство для практических врачей. – СПб., 2001. – С.153-168.
6. Насонов Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С.72-85.
7. Павлова Н.М. Клинико-иммунологические особенности течения анкилозирующего спондиллоартрита: Автореф. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2002. – 20с.
8. Чучалин А.Г. Пульмонология: Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С.37-49.
9. Эрлес Ш., Гусева И.А., Крылов М.Ю., Беневоленская Л.И. Спондиллоартропатии и субтипы HLA-B27 в некоторых популяциях Северной России // Тер. архив. – 1997 – Т.69, №5 – С.41-43.
10. Lorig K.R., Mazoncon P.D., Holman H.R. Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care cost // Arthritis Reum. –1993. – Vol. 36. – P. 439-446.
11. Yu D.T., Wiesenhuter C.W. Clinical manifestations and diagnosis of ankylosing spondylitis // Up To Date. – 2004. – Vol. 12. – P.2.

FREQUENCY AND DEGREE OF RESPIRATORY INSUFFICIENCY IN THE PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS.

S.V. Schukina, N.V. Osipok, Ju.A. Goryaev, I.V. Butirina, V.I. Strokapitova.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1, Russia).

On the basis of examination of 103 patients with specified ankylosing spondylitis, frequency, a degree of respiratory insufficiency, the reason of its occurrence, the developed diseases of respiratory system in patients are described for the first time.

© А.П. РЕБРОВ, И.А. ХАРИТОНОВА – 2007

ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТЕРАФЛЕКСОМ

А.П. Ребров, И.А. Харитоновна

(Саратовский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. П.А. Глыбочко, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. А.П. Ребров)

Резюме. Целью исследования являлась оценка выраженности повреждения эндотелия и его функционального состояния у больных остеоартрозом и изменений эндотелиальной дисфункции на фоне терапии терафлексом. У всех пациентов был достигнут положительный эффект, выразившийся в статистически достоверном снижении индекса Леккена, уменьшением болевого синдрома и потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. Выявлены признаки повреждения эндотелия, уменьшение выраженности повреждения на фоне терапии терафлексом.

Ключевые слова: остеоартроз, эндотелиальная дисфункция, терафлекс.

Болезни костно-мышечной системы широко распространены в популяции. Среди них остеоартроз (ОА) занимает ведущее место, поражая около 6% населения [3].

Основным клиническим проявлением ОА является боль, поэтому лечение заболевания направлено в первую очередь на уменьшение болевого синдрома [3,9]. Все лекарственные препараты для лечения остеоартроза классифицируются на симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие в зависимости от их способности влиять либо на симптомы, либо на прогрессирование болезни. Центральное место в первой группе занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), они наиболее часто используются в терапии ОА [1].

Частое и длительное употребление НПВП сопровождается развитием побочных эффектов: ulcerацией слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, кишечника, нарушением функции почек, подавление агрегации тромбоцитов, повышением АД [3,9,15,20].

Уменьшение потребности в НПВП, уменьшение числа их побочных эффектов послужило предпосылкой для создания лекарственных средств, обладающих не только влиянием на симптомы болезни, но и способностью замедлять прогрессирование заболевания. В настоящее время ведутся дальнейшие исследования и накапливаются доказательства структурно-модифицирующего действия ряда таких препаратов. Наиболее изученными в этом отношении являются хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) [1].

По заключению экспертов EULAR пероральные хондропротекторы (ГС и ХС) являются средствами лечения артроза с наиболее доказанной эффективностью. Благоприятные ближайшие и отдаленные результаты их применения были получены во многих исследованиях, заслуживающих доверия [16,18,19]. Доказательства симпто-модифицирующего и хондропротективного действия ГС и ХС явились предпосылкой для создания лекарственных средств на основе их комбинации с целью получения возможного суммарного эффекта по сравнению с монотерапией этими препаратами [10]. Одним из таких комбинированных препаратов является Терафлекс, который содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитин сульфата.

Как известно с возрастом увеличивается частота коморбидных состояний, среди которых достаточно часто

встречается сочетание остеоартроза и артериальной гипертензии (АГ). В формировании и прогрессировании как АГ, так и ее осложнений огромную роль играют состояние сосудистого тонуса, процессы тромбообразования и фибринолиза, что во многом определяется функцией эндотелия сосудов [13,17].

В настоящее время эндотелий рассматривается как динамичный, гетерогенный, диссеминированный орган, выполняющий секреторную, синтетическую, метаболическую и иммунную функции [5]. Эндотелий регулирует процессы свертывания крови, адгезии и агрегации тромбоцитов [14]. В норме эндотелий обладает выраженной антитромбогенной активностью, препятствуя активации тромбоцитов, факторов системы свертывания крови и компонента [4,11]. Антитромбин III – универсальный ингибитор почти всех ферментных факторов свертывания крови, в первую очередь, тромбина, факторов IXa, Xa, XIa, также ферментов фибринолитической и кининовой систем [2]. На долю антитромбина III приходится около 75% антикоагулянтной активности плазмы. Дефицит антитромбина III является показателем высокой тромбогенной опасности [4]. В поддержании антитромбогенной активности стенки сосудов важную роль играет и фибринолитическая активность эндотелия [6].

В последнее время для оценки выраженности повреждения эндотелия стало использоваться определение количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток крови [12]. Повышение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в крови отмечено у больных ИБС, АГ, гиперлипидемией, хронической obstructивной болезнью легких, ревматоидным артритом, отражает степень повреждения сосудов и позволяет судить как о тяжести течения заболевания, так и об эффективности проводимой терапии [8,7].

В последние годы большое внимание уделяется изучению возможности коррекции эндотелиальной дисфункции. Однако в настоящее время отсутствуют исследования, посвященные изучению особенностей эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом, и изменение функции эндотелия на фоне проводимой терапии хондропротекторами.

Целью нашего исследования явилась оценка выраженности повреждения эндотелия и его функционального состояния у больных остеоартрозом и изменений

эндотелиальной дисфункции на фоне терапии терафлексом.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов (4 мужчин, 46 женщин в возрасте от 42 до 70 лет; средний возраст составил $53,2 \pm 1,1$ года), страдающих остеоартрозом коленных суставов. У 34 (68%) больных была диагностирована I, у 16 (32%) – II стадия заболевания. Средняя продолжительность заболевания составила $6,2 \pm 0,98$ лет (от 1 года до 20 лет). Ухудшение состояния в виде нарастания болевого синдрома, уменьшение подвижности суставов наблюдалось у 38 (76%) обследованных на протяжении от 1 до 3 недель, у 12 (24%) больных – в течение 1 месяца.

30 (60%) пациентов в течение 2 месяцев до включения в исследование постоянно принимали различные НПВП: 10 (20%) – диклофенак натрия в дозе 100 мг/сут., 12 (24%) – ибупрофен 800 мг/сут., 7 (14%) – нимесулид 200 мг/сут., 1 (2%) – мелоксикам (мовалис) 15 мг/сут. Эпизодически принимали НПВП 20 (40%) пациентов. Все больные на время исследования в качестве анальгетика получали парацетамол.

У 20 (40%) обследованных пациентов была выявлена АГ: у 12 (24%) – I степени, у 8 (16%) – II степени; 5 – страдали хроническим гастритом вне обострения, 2 – хроническим холециститом, у 3 – был выявлен хронический пиелонефрит вне обострения, у 4 – ранее была диагностирована миома матки.

В качестве гипотензивной терапии пациенты получали ингибиторы АПФ (эналаприл, монопрл), антагонисты кальция амлодипин (амловас), индапамид.

Критериями включения в исследование были: диагноз гонартроза I-II стадией, наличие болевого синдрома не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале, возраст пациентов от 40 до 70 лет. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет), а также пациенты, имеющие нарушение функции печени и почек.

Пациенты были рандомизированы в две подгруппы: больные основной группы (30 больных) получали терафлекс, группы сравнения (20 больных) – только анальгетики. Длительность терапии составила 3 месяца. Пациенты были обследованы трижды. Во время первичного обследования проводилось подписание информированного согласия, определение критериев включения и исключения (стадия гонартроза, интенсивность боли, функциональная активность). При включении пациента в исследование проводился забор крови для анализов (биохимические показатели функции почек и печени, общий анализ крови, ЭКГ).

Антитромбогенные свойства сосудистой стенки (антикоагулянтная активность сосудистой стенки, фибринолитическая активность сосудистой стенки) определяли при помощи «манжеточной» пробы [4], в результате которой изменяется содержание в крови антитромбина III, активатора пламиногена. По разнице в содержании или активности этих факторов крови, взятой до и после «манжеточной» пробы, судили о состоянии антитромбогенной активности соудистой стенки.

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Hladoves (1978). Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью

аденозиндифосфата. Забор образцов крови проводился из локтевой вены в утренние часы, натощак.

Больные двух групп были сопоставимы по возрасту, полу, основным клиническим проявлениям (табл. 1). В качестве гипотензивной терапии больные с АГ принимали иАПФ (эналаприл, моноприл), антагонисты кальция (амловас), индапамид. Все пациенты вели дневники, где указывали потребность в анальгетиках (количество таблеток парацетамола ежедневно), значения АД. Терафлекс назначался в течение первого месяца по одной капсуле два раза в день, затем по одной капсуле один раз в день. Повторное обследование проводилось через месяц (визит 2), заключительный визит осуществляли через 3 месяца (визит 3). Эффективность терафлекса оценивали по общепринятым критериям оценки препаратов для лечения остеоартроза: суммарному индексу Лекена, боли в покое по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), при ходьбе (по ВАШ), потребности в анальгетике (парацетамол), оценке эффективности лечения врачом и больным, а также оценивалось изменение эндотелиальной дисфункции через 3 месяца терапии.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных ОА (M±m)

Критерий	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=20)
Пол		
м	3	1
ж	27	19
Средний возраст, годы	54,85±1,54	53,6±1,39
Средний индекс массы тела	31,67±1,03	30,56±1,05
Боль в покое	41,11±3,55	42,41±2,55
Боль при ходьбе по ровной местности	55,64±2,28	53,38±2,48
«Стартовые боли»	47,7±4,44	46,6±4,35
Ночные боли	44±4,65	44,53±4,65
Индекс Лекена	8,46±0,58	7,86±0,47

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ Excel по критерию Стьюдента. Различия между изучаемыми параметрами признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии терафлексом выявлена отчетливая положительная динамика – достоверное уменьшение боли в покое, ночной боли, болей при физической нагрузке, «стартовой боли», индекса Лекена ($p < 0,05$) (табл.2).

Таблица 2. Динамика болевого синдрома (по ВАШ) на фоне терапии терафлексом (M±m)

Показатель	Основная группа (n=30)			Группа сравнения (n=20)		
	исходно	1мес.	3мес.	исходно	1мес.	3мес.
Боль в покое	41,11±3,55	23,33±3,92*	15±3,35*	42,41±2,55	39,33±1,82	36±1,45
Боль при ходьбе по ровной местности	55,64±2,28	33,57±3,34*	18,5±3,32*	53,38±2,48	50,44±2,28	47,5±3,47
«Стартовые боли»	47,7±4,44	37,5±3,75*	32,14±3,89*	46,6±4,35	44,5±3,45	43,62±3,19
Ночные боли	44±4,65	20,71±3,67*	10,71±2,9*	44,53±4,65	44,21±4,26	43,81±4,3
Индекс Лекена	8,46±0,58	6,41±0,57*	4,93±0,66*	7,86±0,47	7,12±0,51	6,83±0,56

* $p < 0,05$ – значимость изменений относительно исходных значений.

В основной группе отмечено уменьшение числа пациентов, нуждающихся в дополнительном приеме парацетамола, что позволило с 4-ой недели проводить монотерапию терафлексом у 60% больных, у 40% больных отмечено достоверное ($p < 0,01$) уменьшение потребляемой дозы парацетамола. В группе сравнения, получавших парацетамол при болях отмечено уменьшение потребляемой дозы к 12-ой недели, однако изменение дозы препарата было статистически не значимо (табл. 3).

Таблица 3. Потребность в парацетамоле у больных ОА на фоне терапии терафлексом (M±m)

Месяц лечения	Потребность в парацетамоле, г/сут	
	Основная группа	Группа сравнения
1-й	0,36±0,09	1,12±0,13
3-й	0,12±0,03	0,89±0,1

На протяжении всего периода исследования переносимость терафлекса была хорошей, нежелательные явления при приеме терафлекса отмечались у 4 (2%) пациентов в виде неприятных ощущений в эпигастриальной области. Однако эти симптомы были слабо выражены, непродолжительны и не потребовали прекращения лечения. Все лабораторные параметры и показатели ЭКГ в процессе терапии не отличались от исходных.

В основной группе у больных без АГ не было зафиксировано повышения АД, у больных с АГ не было увеличения дозы гипотензивных препаратов.

Положительный (хороший и умеренный) эффект терапии по оценке врача отмечен у 90% пролеченных больных. По мнению пациентов, положительные результаты лечения достигнуты в 80% наблюдениях.

У пациентов с ОА отмечено увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов по сравнению с таковым у здоровых лиц ($p<0,05$), что свидетельствует об определенном повреждении эндотелия. На фоне терапии терафлексом отмечено достоверное снижение циркулирующих эндотелиальных клеток у больных с ОА ($p<0,01$) (табл. 4), свидетельствующее о существенном уменьшении повреждения эндотелия.

Таблица 4. Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток у больных остеоартрозом через 3 месяца терапии терафлексом (M±m)

Показатель	Контроль (n=20)	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=20)	
		исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
Количество эндотелиоцитов, клетки на 100 мкл	5,2±0,4	5,1±0,42	4±0,5	5,3±0,44	6,43±0,75

Таблица 5. Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных остеоартрозом до и после терапии терафлексом (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=20)	
		Исходно	Через 3мес	исходно	Через 3 мес
Активность антитромбина III до проведения манжеточной пробы, %	103,3±3,7	87,57±1,82*	90,93±1,54*	87,5±1,5*	88,28±1,78*
Активность антитромбина III после проведения манжеточной пробы, %	113,62±5,3	88,5±1,55*	92,64±1,62*	87,88±1,61*	89,1±1,54*
Антикоагулянтная активность сосудистой стенки, усл.ед	1,1±0,1	1,01±0,02	1,09±0,07	1,001±0,01	1,001±0,01
Время фибринолиза до проведения манжеточной пробы	8,04±0,29	8,8±0,74	7,93±0,32	9,2±0,75*	8,96±0,72
Время фибринолиза после проведения манжеточной пробы	6,4±0,58	9,2±0,74*	7,13±0,31	9,5±0,76*	8,99±0,71*
Фибринолитическая активность сосудистой стенки, усл. Ед.	1,26±0,06	0,96±0,04*	1,11±0,04*#	0,97±0,04*	0,99±0,03*

* $p<0,05$ – значимость изменений относительно контрольной группы.
$p<0,01$ – значимость изменений относительно исходных показателей.

У всех обследованных больных ОА отмечено снижение активности антитромбина III до пробы с окклюзией плечевой артерии по сравнению с лицами группы контроля ($p<0,05$). После проведения манжеточной пробы у больных ОА меньше выражено повышение активности антитромбина III ($p<0,05$). Однако достоверных отличий между индексами антикоагулянтной активности сосудистой стенки у больных ОА и лиц контрольной группы не выявлено. Время фибринолиза у лиц страдающих ОА, по сравнению со здоровыми обследованными, после прове-

АЛЬФА Д₃-ТЕВА

аналог D-гормона (активный метаболит витамина D₃)

Является уникальным препаратом, широко применяющимся для профилактики и лечения различных типов остеопороза, оказывающим, помимо антиостеопоретического, многостороннее влияние на обменные процессы.



УКРЕПЛЯЕТ КОСТИ

УЛУЧШАЕТ ПОХОДКУ

УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ В КОСТЯХ И МЫШЦАХ

СНИЖАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ ПАДЕНИЙ И РИСК ПЕРЕЛОМОВ

Свобода движений
Жизнь без переломов и падений



дения пробы с окклюзией плечевой артерии не сокращается. Таким образом, выявлено снижение фибринолитической активности сосудистой стенки у больных ОА ($p<0,05$) (табл.5).

При оценке динамики показателей антитромбогенной активности сосудистой стенки через 3 месяца терапии, в основной группе выявлено повышение активности антитромбина III до и после пробы с окклюзией плечевой артерии по сравнению с исходным, а также по сравнению с группой сравнения. В основной группе до лечения те-

рафлексом чаще встречается нарушение антикоагулянтной активности сосудистой стенки по сравнению с пациентами после лечения. Доля больных со сниженной АКСС до лечения составила 70%, а после лечения –30% ($X^2=6,2, p<0,05$). Значимых отличий между индексами антикоагулянтной активности сосудистой стенки у больных основной и контрольной групп не выявлено. Время фибринолиза уменьшается на фоне терапии терафлексом, выявлено повышение фибринолитической активности сосудистой стенки через 3 месяца терапии ($p<0,01$) (табл.4).

В группе сравнения через 3 месяца терапии по сравнению с исходным достоверных отличий между индексами антикоагулянтной активности сосудистой стенки, фибринолитической активности сосудистой стенки, содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток у больных ОА не выявлено.

Таким образом, у больных ОА выявлены признаки повреждения эндотелия, нарушения антитромбогенной активности сосудистой стенки, преимущественно ее фибринолитической составляющей. Терафлекс оказывает выраженный симптомо-модифицирующий эффект, проявляющийся значительным уменьшением болевого синдрома, увеличением функциональной активности пораженных суставов, значительным снижением дозы анальгетика. На фоне терапии терафлексом отмечено уменьшение выраженности повреждения эндотелия, нормализация антитромбогенной (антикоагулянтной, фибринолитической) активности сосудистой стенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования АРТРА в России. // Рус. Мед. журнал.-2005.-№24.-С.1637-1640.
2. Андреев Г.В., Полянцева Л.Р., Подорожская Л.В. Антитромбин III и его роль в клинической практике. // Тер. арх.-1980.-№2.-С.141-145.
3. Балабанова Р.М., Запругаева М.Е. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии остеоартроза // Consilium medicum.- 2006.-№12.-С.1030-1033.
4. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшук И.К. Физиология системы гемостаза. - М., 1995.-243с.

5. Банин В.В., Алимов Г.А. Эндотелий как метаболически активная ткань (синтетические и регуляторные функции) //Морфология.-1992.-№2.-С.10-32.
6. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. - М.:Ньюдиамед-АО.-1999.-217с.
7. Инамова О.В., Ребров А.П. Современные методы диагностики повреждения сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом // Саратовский научно-медицинский вестник.-2003.-№1(2).-С.49-54.
8. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология.- 2004.-№2.-С.70-75.
9. Коршунов Н.И., Ершова О.Б. Современные подходы к фармакотерапии остеоартроза //Consilium Medicum.- 2006.-№ 2.-С.34-38.
10. Лиля А.М. Современные аспекты диагностики и лечения остеоартроза.//Рус. мед. журнал.- 2007.-№4.-С.1-4.
11. Макаров В.А. Физиология гемостаза. // Пат.физиол.-1998.-№4.-С.40-48.
12. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клини. лаб. диагностика.-2000.-№1.-С.50-52.
13. Рагнникова Л.А., Метельская В.А., Мамедов М.Н. Связь между параметрами гемостаза и проявлениями метаболического синдрома у мужчин с мягкой и умеренной гипертензией.// Тер. арх.-2000.-№9.-С.13-18.
14. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. арх.-1992.-№3.-С.150-157.
15. Johnson AG, Nguyen TV, et al. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. // Ann Intern Med.-1994.-№121.-С.289-300.
16. Leeb B., Schweizer H., et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. // J Rheumatol.-2000.-№27.-С.205-211.
17. Lind L., Reneland R., Andersson P.E., et al. Insulin resistance in essential hypertension is related to plasma renin activity.//J Hum. Hypertens.- 1998.-№12(6).-С.379-382.
18. Mazieres B., Combe B, et al Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective double blind placebo-controlled multicenter clinical study.//J Rheum.- 2001.-№28.-С.173-81.
19. Mc Alindon TE, La Valley MP et al. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis.//JAMA.-2000.-№283.-С.1469-75.
20. Pope YE, Anderson YY et al. A meta-analysis of the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure.// Arch Intern Med.-1993.-№153.-С.477-484.

CHANGE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF USING THERAFLEX.

A.P.Rebrov, I.A.Kharitonova
(Saratov State Medical University, Regional Hospital, Saratov, Russia)

The aim of this investigation was estimation of damage of endothelii and functional state in patients with osteoarthritis and changing dysfunction because of using theraflex. Positive effect was achieved in all patients. This effect was expressed in static decrease of index of Lekken, decrease of pain and requirement of nonsteroidal antiinflammatory drugs. The signs of damage of endothelii were turned out, decrease of damages because of using theraflex was also revealed.

Key words: osteoarthritis, endothelial disfunction, Theraflex

© КРЫЖАНОВСКИЙ С.А., ОТТЕВА Э.Н. – 2007

КУПИРОВАНИЕ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ГАБАПЕНТИНОМ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С.А. Крыжановский, Э.Н. Оттева
(Хабаровская краевая клиническая больница №1, гл. врач – С.С. Пудовиков)

Резюме. С целью изучения эффективности габапентина (тебантина) при лечении невропатических болей у ревматических больных обследовано 19 человек (10 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 54 до 89 лет, которым был диагностирован неврогенный характер болевого синдрома. Среди ревматической патологии 8 пациентов были с дорсопатиями (ДП), 5 – с РА, системными проявлениями, 4 – комплексным региональным болевым синдромом (КРБС), и в 2-х случаях – системные авскулиты (Чарга-Стросса и узелковый полиартериит). У 9 человек фоновым заболеванием явился сахарный диабет. Габапентин (тебантин) назначался с 300 мг/с до 1800 мг/с в течение недели. При поступлении боль по ВАШ составила 8,9 ± 1,2 см, счет парестезий – 3,1 ± 0,8 баллов. У всех больных отмечено нарушение сна, неэффективность НПВП и трамадола. Гипералгезия обнаружена у 17 больных, аллодиния – у 2-х. Отек, вазомоторные изменения – при КРБС в 4 случаях. Через 6 недель лечения болевой синдром купирован у всех больных, счет парестезиям уменьшился до 1,2 ± 0,3 баллов (p < 0,01), значительно улучшился сон, регрессировал отек и вегетативные проявления.

Ключевые слова: невропатическая боль, неэффективность стандартной НПВП терапии, габапентин.

По данным Международной ассоциации изучения боли (1994 г.), боль – это неприятное ощущение или эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением или описываемое в терминах такого повреждения [1, 2, 3].

Болевой синдром – спутник всех ревматических заболеваний (РЗ). Каждый седьмой пациент, обращающийся к

врачу, предъявляет жалобы на боли в суставах, мышцах или костях. Наиболее частые причины хронических мышечно-скелетных болей это боли нижней части спины, остеоартроз, фибромиалгия, периферическая нейропатия. За последние 10 лет отмечается рост болезней костно-мышечной системы (БКМС) на 12 %, в том числе среди подростков на 15%.

Жалобы на боли отмечаются у 25% – 50% пожилых людей, проживающих дома, и от 45% до 80% в домах престарелых. Не леченая боль имеет серьезные последствия, которые включают депрессию, снижение социализации, нарушения сна, нарушения дееспособности, замедление выздоровления и повышение расходов на здравоохранение. Тем не менее, около 40 % больных в Европе отмечают плохое купирование болевого синдрома [7, 15, 17].

Наиболее часто ревматологи сталкиваются с двумя видами болей: острой и хронической.

Острая боль – это боль, длительность которой определяется временем восстановления поврежденных тканей. Типичным ее представителем является острый приступ подагры.

Хроническая боль – это боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления и длится более 3–6 месяцев. Подобная боль сопровождает практически все ревматические болезни: ревматоидный артрит, остеоартроз, микрокристаллические артриты, дорсопатии и др.

Интенсивность болевого синдрома различна, и у большинства больных купируется подбором НПВП и базисных средств. В редких случаях пациенты описывают боль, как жгучую, внезапно появляющуюся (подобно «электрическому разряду»), не уменьшающуюся от НПВП. Такая боль называется *неврогенной или невропатической*.

Распространенность невропатической боли по данным А.Б. Данилова составляет 1-2 % взрослого населения, в ее структуре преобладают пациенты с диабетической невропатической болью (55 %) [2,5].

Невропатическая боль у ревматических больных связана с первичным повреждением или дисфункцией нервной системы. Наблюдается при развитии комплексного регионального болевого синдрома (КРБС), туннельном синдроме, полинейропатиях, обусловленных системными васкулитами (СВ), ревматоидным артритом (РА). При обследовании у пациентов выявляется гипералгезия, аллодиния, дизестезии.

Происхождение невропатической боли связано с различными патофизиологическими аспектами. Обычная ноцицептивная активация усиливается увеличенной афферентной стимуляцией, поступающей от сенсibilизированных и активированных «спящих» ноцицепторов. За счет высвобождения активирующих аминокислот (аспартата и глутамата) повышается возбудимость чувствительных нейронов заднего рога, развивается центральная сенситизация нейронов, что в свою очередь увеличивает болевой порог. Происходит сенсibilизация близлежащих интактных нейронов и их вторичная активация, что вызывает вторичную гипералгезию.

Повреждение нерва ведет к снижению концентрации γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая оказывает тормозное влияние. Кроме того, вследствие усиления апоптоза погибают вставочные нейроны, многие из которых выполняют тормозную функцию. В результате этих процессов вторичные чувствительные афференты лишаются тормозных механизмов и начинают генерировать патологическую импульсацию, передающуюся в ЦНС даже при отсутствии активности в первичных чувствительных афферентах [3,4,18].

Для купирования невропатической боли дополнительно можно применять: антиконвульсанты (карбамазепин 400–600 мг/сут, клоназепам 4–6 мг/сут, ламотридин 25–100 мг/сут), местные анестетики (раствор лидокаина 2% для аппликации на пораженную конечность), прямые антагонисты NMDA-рецепторов: кетамин до 500 мг/сут, декстраметорфана 30–90 мг/сут, амантадина 50–150 мг/сут. Для профилактики побочных эффектов на фоне терапии антагонистами NMDA-рецепторов (психотические реакции, гиперсаливация) назначают бензодиазепиновые производные и холинолитики [2,3].

Препаратами первой линии для купирования невропатической боли признаны антидепрессанты (из них, на первом месте стоит амитриптилин) и антиконвульсанты.

До настоящего времени исследования по купированию

неврогенной боли проводились только неврологами (таб. 1), однако мы не встретили данных об использовании антиконвульсантов, в частности, габапентина, при лечении невропатических болей у ревматических больных.

Таблица 1. Исследования по купированию боли

№	Нозология	Доза габапентина	Авторы	Год
1	Периферическая полиневропатия	1800-2400	M.-M. Backonja	1999
2	Постгерпетическая невралгия	1800-3600	D. Singh, D. Kennedy	2003
3	Боль при рассеянном склерозе	600-2400	C. Solaro, A. Ucelli, M. Inglese et al	1998
4	Тригеминальная невралгия	1200-2400	W. Cheshire	2002
5	Тригеминальная невралгия	1800-3600	F. Valzania, A. Strafella, S. Nasseti et al	1998
6	Комплексный региональный болевой синдром.	1200-2400	R. Stevens, M. Powar, A. Stotz et al.	1999
7	Комплексный региональный болевой синдром.	1800-2400	T. Forouzanfar, A.J.A Koke, M. van Kleef and W. E. J. Weber	
8	Боли в пояснице.	1800-2400	H. Hansen	1997
9	Головная боль.	1800-2400	P. Spira, R. Beran	2003

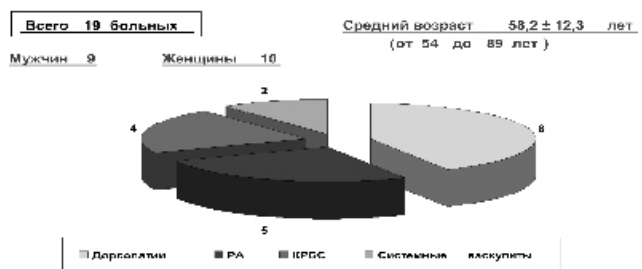
Механизмы действия габапентина известны. Препарат препятствует вхождению Са в нейроны, увеличивает синтез ГАМК, снижает синтез и транспорт количество глутамата, модулирует активность NMDA- рецепторов [4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,16].

Цель работы заключалась в изучении эффективности габапентина (тебантина) при лечении невропатических болей у ревматических больных.

Материал и методы

19 больным (10 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 54 до 89 лет, госпитализированным в ревматологическое отделение, был диагностирован неврогенный характер болевого синдрома (рис.1).

Рисунок 1. Характеристика больных
Характеристика группы:

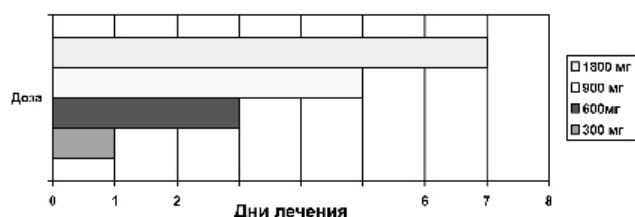


У 9 человек фоновым заболеванием явился сахарный диабет

В группу вошли: 8 пациентов с дорсопатиями (ДП), 5 – с РА с системными проявлениями, 4 – был диагностирован КРБС, и в 2 случаях – системный васкулит (синдром Чарга-Стросса и узелковый полиартериит). Все больные получали стандартную базисную терапию.

У 9 человек фоновым заболеванием явился сахарный диабет. Габапентин (тебантин) назначался с 300 до 1800 мг/сутки в течение недели (рис.2).

Рисунок 2. Лизайн назначения тебантина



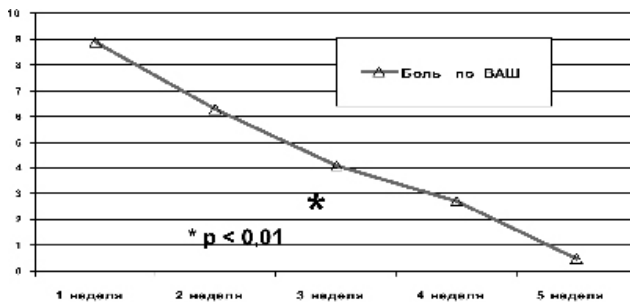
Только 1 больному с системным васкулитом потребовалось увеличение дозы до 3600 мг/с. 15 пациентам добавлялся амитриптилин 25-50 мг/на ночь. Длительность лечения $35,4 \pm 5,8$ дней. Всем больных проводилось неврологическое обследование, оценивался болевой синдром по визуальной – аналоговой шкале – ВАШ (см), счет парестезий (от 0 до 4 баллов) до и после лечения.

Результаты и обсуждение

При поступлении боль по ВАШ составила $8,9 \pm 1,2$ см, счет парестезий – $3,1 \pm 0,8$ баллов. У всех больных отмечено нарушение сна, неэффективность НПВП и трамадола.

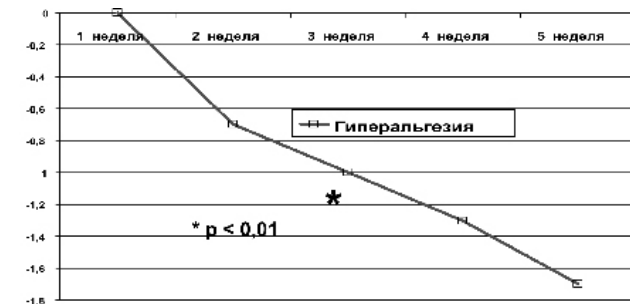
Гипералгезия обнаружена у 17 больных, аллодиния – у 2-х. Отек, вазомоторные изменения – при КРБС в 4 случаях.

Рисунок 3. Динамика боли по шкале ВАШ.



Эффект – урежение частоты болевых пароксизмов отмечался к концу первой недели после увеличения дозы тебантина до 900 мг/сутки (рис.3). Значимое снижение ($p < 0,01$) болевого синдрома, счета парестезий отмечено к 3 месяцу лечения.

Рисунок 4. Динамика гипералгезии.

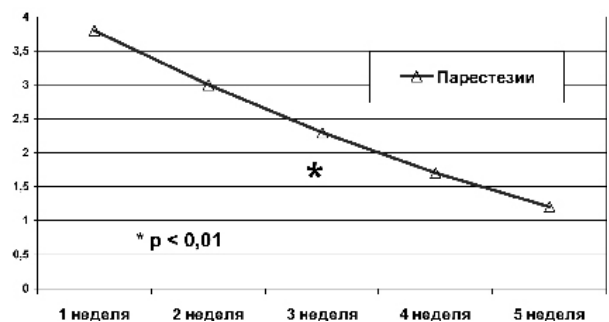


Через 6 недель лечения болевой синдром купирован у всех больных, счет парестезиям уменьшился до $1,2 \pm 0,3$ баллов ($p < 0,01$), значительно улучшился сон, регрессировал отек и вегетативные проявления (рис. 4, 5).

Снижение дозы препарата проводилось в обратном порядке (1800 – 900 – 300 мг/сутки) с последующей полной отменой. Из нежелательных эффектов нами было отмечена сонливость у 2 пациентов, головные боли у одной. Только в одном случае мы отметили выраженную сонли-

вость от приема только 1 таблетки, что стало причиной отказа больного от продолжения терапии.

Рисунок 5. Динамика Парестезии.



Определение невропатического характера болевого синдрома позволило добавить к стандартной терапии ревматических заболеваний антиконвульсанты. Применение габапентина (тебантина) в данных случаях обеспечило более адекватный обезболивающий эффект.

Таким образом, дифференцированный подход к диагностике болевого синдрома позволяет оптимизировать методы лечения и их эффективность.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Невропатический болевой синдром: клинико-нейрофизиологический анализ. //Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103(10). – С. 15-20.
2. Данилов А.Б. Невропатическая боль. – М.: Нейромедиа, 2003. – 60с.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Москва, 2004, 144 с.
4. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Комплексный регионарный болевой синдром как вариант хронической невропатической боли. // РМЖ. – 2001. – Т. 9, №25. – С.
5. Павленко С.С., Танеева Е.В., Веретельников И.А. и др. Исследование эффективности габапентина (тебантина) при лечении различных видов невропатической боли // Боль. – 2007. – № 1 (14). – С. 37-40.
6. Стриков И. А., Барин А. Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврол. журн. – 2001. – № 6. – С. 47-55.
7. American Geriatrics Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. The management of chronic pain in older persons. //J. Am Geriatr Soc. – 1998. – Vol. 46, №6. – P. 35-651.
8. Backonja M.-M. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. //Epilepsia. – 1999. Vol. 40 (suppl. 6). – P. 57-59.
9. Bennet M.I., Simpson K.H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. // Palliat Med. – 2004. – Vol. 18. – P. 5-11.
10. Caraceni A., et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. //J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22(14). –P. 2909-2917.
11. Junker U., Brunnmuller U. Efficacy and tolerability of gabapentin in the treatment of patients with neuropathic pain. Results of an observational study involving 5620 patients. //MMW Fortschr. Med. – 2003. – Vol. 145. – P. 37.
12. Serpell M.G., Neuropathic Pain Study Group Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pain – 2002. – Vol. 99. – P. 557-566.
13. Stacey B., Glanzman R. Use of Gabapentin for postherpetic neuralgia: results of two randomized, placebo-controlled studies. //Clim. Ther. – 2003. – Vol. 25. – P. 2597-2608.
14. Stevens R., Powar M., Stotz A., et al. Gabapentin as an analgesic in CRPS, type 1. // Reg. Anesth. Pain Med. – 1999. – Vol. 24 (suppl.). – P. 32.
15. Unutzer J., et al. Pharmacotherapy of pain in depressed older adults. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2004. – Vol. 52(11). – P. 1918-1922.
16. Valzania F., Strafella A., Nasseti S., et al. Gabapentin in idiopathic trigeminal neuralgia. // Neurology. – 1998. Vol. 50 (Suppl. 4). – A379.
17. Weiner D.K., et al. Pain in nursing home residents: management strategies. // Drugs Aging. – 2001. – Vol. 18(1). – P. 13-29.
18. Woolf C. J., Mannion R. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1959-1964.

ARRESTING THE NEUROPATHIC PAIN WITH HAPAPENTIN IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

S.A.Kryzhanovskij, E.N.Otteva
(Khabarovsk Regional Clinical Hospital №1, Russia)

To study the efficacy of Habapentin in arresting neuropathic pain in the patients with rheumatic diseases there has been conducted the investigation of 19 patients (10 women and 9 men), aged 54 to 89 years, with neurogenic character of painful syndrome. In 6 weeks of the treatment with Habapentin the painful syndrom was arrested in all patients and there states improved.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. проф. Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк)

Резюме. В статье представлен анализ лечения больных с ревматическими пороками сердца по данным проспективного исследования одних и тех же лиц в 2001 и 2005 годах. Установлено, что увеличилась доля применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов АТ1-рецепторов ангиотензина, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона, остались на прежнем уровне показатели применения сердечных гликозидов и диуретиков.

Ключевые слова: ревматические пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность, медикаментозная терапия, проспективное исследование, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина, сердечные гликозиды, диуретики.

За последние годы кардинальным образом изменилась парадигма подходов к терапии кардиологических заболеваний, она стала основываться на принципах так называемой доказательной медицины. В соответствии с которой эффективность лечения не может быть основана только на клиническом улучшении состояния и регрессе симптомов, важнейшими её компонентами является уменьшение частоты госпитализаций и смертности больных. Эти позиции получили название «твёрдые конечные точки». Фактически произошёл логический скачок от чисто патогенетически обоснованного терапевтического подхода к патогенетическому обоснованию приносящих пользу подходов к терапии. Современная наука движется одновременно в двух этих направлениях.

Распространённость ХСН по данным эпидемиологического исследования «ЭПОХА ХСН» в России выше, чем во многих других странах и составляет 5,5%. Это обусловлено низкой кардиохирургической активностью при пороках сердца, поражении коронарных сосудов, а также недостаточно эффективной консервативной терапией гипертонии и ИБС. К примеру, в исследовании «ЭПОХА АГ» было установлено, что эффективное лечение гипертонии получают 7,2% больных [10].

В ведении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в два последних десятилетия XX и начале XXI веков произошло несколько революций, это ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, бета-блокаторы и т.д. В настоящее время широко применяются препараты, которые первоначально использовались для ведения больных по иным направлениям кардиологии [1].

Клапанные пороки сердца представляют собою тяжёлое инвалидизирующее патологическое состояние с высоким риском быстрого развития декомпенсации сердечной деятельности и летальности в результате сердечной недостаточности или других осложнений. Анализ данных различных эпидемиологических исследований за период с 1991 года показывает, что удельный вес больных с клапанными пороками в этиологии хронической сердечной недостаточности рознится от 4 до 14% в зависимости от критериев, которые предъявлялись к диагнозу ХСН (табл. 1) [1,4,10,18-21]. Распространённость клапанных пороков сердца приводит к увеличению числа тяжёлых форм ХСН, нуждающихся в интенсивной курации. Больные с клапанными пороками сердца имеют высокую потребность в дорогостоящем оперативном лечении. В то же время, при отсутствии возможности операции, консервативное лечение больных также составляет серьёзную проблему для врача в условиях существующей системы обязательного медицинского страхования.

Целью нашего исследования стала оценка особенностей ведения больных ревматическими пороками сердца (РПС) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы.

Проведено открытое проспективное исследование [14] больных РПС в 2000 и 2005 годах. В исследовании 2000 года приняли участие 322 больных с верифицированными по данным анамнеза, клиническим признакам и эхокардиографии РПС. В исследовании 2005 года было обследовано 578 больных с РПС, значительная часть из которых включала больных предыдущего исследования 296 из 322 (91,9%) чел. Среди больных в 2000 и 2005 годах преобладали женщины, возраст колебался от 23 до 78 лет.

Критериями включения больных в исследование были: наличие ХСН по Фремингемским критериям и/или критериям Общества специалистов по сердечной недостаточности (2003) [1, 2], отсутствие активности ревматического процесса.

Оценивалась частота назначения тех или иных групп лекарственных препаратов в 2000 и 2005 годах, а затем сравнивалось с реальной потребностью с учётом особенностей поражения клапанов сердца и существующими в этом отношении рекомендациями [4, 12, 17].

Данные представлялись в виде абсолютных и относительных величин. Статистическая обработка выполнялась по z-критерию в программном пакете Primer Biostatistics. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$ [3, 14, 16].

Результаты и обсуждение.

Иркутск представляет собой город с развитой ревматологической и кардиологической службой, доступной медицинской помощью в условиях муниципальных поликлиник и стационаров, Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра, ведомственных учреждений здравоохранения. За период с 1999 по 2005 годы отмечена существенная динамика умень-

Таблица 1. Этиологическая структура хронической сердечной недостаточности по данным разных источников [1,4,10,18-21], %

Причины	J. Tearlink et al., 1991 (n=1861)	J. McMurray et al., 1993 (n=5 млн.)	SOLVD, 1993 (n=6180)	DIG, 1996 (n=5699)	Euro Heart Survey, 2001 (n=46788)
ИБС	50,3	60,0	68,5	69,5	60,0
Клапанные пороки	4,0	8,0	11,1	5,4	14,0
Идиопатические заболевания (в том числе, дилатационная кардиомиопатия)	18,2	18,0	12,5	14,1	11,0
Артериальная гипертония	3,8	6,0	7,2	9,4	4,0
Другие причины	10,3	8,0	0,2	1,6	11,0

шения заболеваемости (общей и первичной) острой ревматической лихорадкой. В 2004 г. в г. Иркутске не было зарегистрировано ни одного случая этого заболевания среди взрослых. Эта ситуация отражает общероссийскую динамику по уменьшению распространенности в популяции этой патологии [15]. В то же время, на протяжении всех лет наблюдения стабильной остаётся первичная заболеваемость хронической ревматической болезнью сердца, включая РПС.

Наблюдается снижение удельного веса ревматизма в структуре госпитализированной заболеваемости в ревматологическом отделении МУЗ «Клинической больницы №1 г. Иркутска» с 7,4 в 2000 г. [5-9] до 1,1% в 2006 г., при этом увеличилось число случаев стационарного лечения больных в общетерапевтических и кардиологических отделениях. Это свидетельствует о том, что больные не получают специализированной помощи, т.к. именно ревматологи обладают достаточными знаниями и навыками по ведению хронической сердечной недостаточности и/или активности процесса у больных хронической ревматической болезнью сердца.

Частота назначения ключевых групп препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности у больных РПС

Препарат	Частота назначения, чел. (%)		z	p
	2000 год (n=322)	2005 год (n=578)		
Ингибиторы АПФ	139 (43,2)	393 (68,0)	7,2	<0,001
Антагонисты рецепторов ангиотензина	16 (0,5)	39 (6,7)	4,1	<0,001
Бета-блокаторы	24 (7,4)	248 (42,9)	11,0	<0,001
Диуретики	267 (82,9)	456 (78,8)	1,4	0,172
• из них спиронолактон	47 (14,6)	329 (56,9)	12,3	<0,001
Сердечные гликозиды	132 (41,0)	214 (37,0)	1,1	0,267

При изучении реального применения различных групп препаратов выявлено следующее (табл. 2). Частота использования ингибиторов АПФ у больных РПС за прошедший с 2000 по 2005 годы период возросла в 1,57 раза и достигла 68,0%. К сожалению, частота их назначения, как основных базисных препаратов в ведении данной категории больных остаётся недостаточной. Причинами этого являются меньшая частота назначения в связи предполагаемой опасностью побочных эффектов. Однако по современным данным частота таковых не превышает 5-7%. При правильном дозировании это кашель, который даёт до 3% отмен, азотемия (кроме препаратов со смешанной элиминацией) – отмена до 1,5%; гиперкалиемия – отмена до 1,5%; гипотония – до 4-5%. Чаще всего используется эналаприл, лизиноприл, периндоприл, реже – квинаприл и фозиноприл.

В качестве альтернативы ингибиторам АПФ используются антагонисты рецепторов ангиотензина. Стоит подчеркнуть, что частота их приема в 2000 году составляла 0,5%, а в 2005 году – 6,7%, т.е. рост составил 13,4 раза. В основном используются лозартан, кандесартан и вальсартан, в единичных случаях – эпросартан. Они обладают лучшим профилем переносимости в сравнении с ингибиторами АПФ, но обычно дороже.

Частота назначения бета-блокаторов при ХСН остается недостаточной, несмотря на то, что она возросла за 2000-2005 годы в 5 раз ($z=11,0$, $p<0,001$). На сегодня назначение этой группы препаратов составляет 62% от реальной потребности, причем в 54% случаев больные получают препараты, которые не показали своей эффективности в отношении больных ХСН (атенолол, метопролола тартрат и т.д.), в то время как в рекомендациях ОССН [11] обоз-

начены только метопролола сукцинат, карведилол, бисопролол и для отдельных категорий больных рекомендован небиволол. В последние годы наметилась тенденция к более широкому применению препаратов бисопролола и карведилола.

Диуретики являются одним из важнейших классов препаратов в ведении больных РПС. Частота их применения находится примерно на одном и том же уровне на протяжении всего периода наблюдения. Однако с целью более полной нейрогуморальной блокады, устранения побочных эффектов других диуретиков в последнее время шире применяются антагонисты альдостерона (спиронолактон). Частота приёма спиронолактона (обычно в низких дозах - до 25 мг/сутки) возросла в 3,9 раза ($z=12,3$, $p<0,001$). Это позволяет надеяться на то, что у больных с РПС реже будут возникать электролитные нарушения, благоприятствующие возникновению аритмий. В то же время при использовании традиционных диуретиков необходимо делать акцент на гидрохлортиазид и петлевой диуретик торасемид, которые позволяют добиться хорошего диуретического эффекта. Широкое применение индапамида представляется нерациональным из-за его скромного диуретического и выраженного вазодилатирующего эффектов. Целесообразно использовать индапамид у больных с тяжёлыми метаболическими нарушениями (сахарный диабет, подагра).

Сердечные гликозиды по-прежнему применяются у больных с РПС чрезвычайно широко. В 2005 году они применяются у 37% больных, а среди больных с фибрилляцией предсердий - в 96% случаев. Рациональное сочетание сердечных гликозидов с другими средствами терапии ХСН у этой категории больных является оправданным и приносящим пользу больному. Хотя нельзя согласиться с тактикой применения короткодействующих препаратов (строфантин) в условиях стационара в виде инфузии вместо таблетированного дигоксина. Представляется, что никаких гемодинамических преимуществ такая тактика не имеет и целесообразен постоянный приём одной лекарственной формы сердечных гликозидов при отсутствии нарушения всасывания.

Таким образом, данные проспективного исследования больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматических пороков сердца позволяет сделать вывод об улучшении консервативной терапии. Произошло увеличение частоты применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина, антагонистов альдостерона и бета-блокаторов, не изменилась частота использования сердечных гликозидов и диуретиков. Необходима дальнейшая рационализация терапии хронической сердечной недостаточности с учётом имеющих клапанных пороков сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – Т.4. №6. – С. 276-297.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
- Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2005. – 280 с.
- Калыгин А.Н. Заболеваемость острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца среди детей и подростков в Иркутске. // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – Т. 56. №7. Приложение 1. – С. 118-119.
- Калыгин А.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты прогрессирования ревматических пороков сердца. // III Геллеровские чтения: Материалы 3-й научно-практической конференции с международным участием, посвящённой памяти заслуженного деятеля науки РФ профессора Л.И. Геллера. 30-31.10.2002. Хабаровск. // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2002. – №1 (прил.). – С. 127-132.
- Калыгин А.Н., Горяев Ю.А. Проблемы ведения больных ревматическими пороками сердца в условиях обязательного медицинского страхования. // Актуальные проблемы общественного здоровья и здравоохранения в условиях ОМС: сборник статей (выпуск 5). / Под ред. Г.М. Гайдарова. - Иркутск, 2005. – С. 231-235.
- Калыгин А.Н., Горяев Ю.А., Злобина Т.И. Анализ заболеваемости ревматизмом в Иркутске. // Современные проблемы ревматологии: Сборник статей Юбилейной межрегиональной научной конференции, посвящённой 35-летию Иркутского ревматологического центра. / Под ред. Ю.А. Горяева. – Иркутск: ИГМУ, 2002. – С. 25-29.
- Калыгин А.Н., Горяев Ю.А., Казанцева Н.Ю., Литещкая О.В. Особенности современного течения ревматизма по данным Иркутского городского ревматологического центра. //

- Материалы Международной научной конференции. // Сибирский медицинский журнал. - 2002. - №2. - С. 36-37.
10. Мареев В.Ю. Первые результаты эпидемиологического исследования по ХСН. // Журнал сердечная недостаточность. - 2003. - Т.4. №1. - С. 17-18.
11. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Российские национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). // Журнал сердечная недостаточность. - 2007. - Т.8. №1. - С. 1-36.
12. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - М.: МИА, 2005. - 1528 с.
13. Сидоренко Б.А. Лечение больных хронической сердечной недостаточностью: стратегия и тактика // Актуальные вопросы кардиологии, неврологии и психиатрии: Избранные лекции для практикующих врачей. XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 37 апреля 2006 г. - М., 2007. - С. 264-275.
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. - М.: Изд-во Медиа Сфера, 1998. - 352 с.

15. Фоломеева О.М., Дубинина Т.В., Якушева Е.О. и др. Заболеваемость населения России ревматическими болезнями в начале нового века. // Тезисы конгресса ревматологов России, 20-23 мая 2003 г., Саратов. // Научно-практическая ревматология. - 2003. - Приложение к №2. - С. 102.
16. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. - СПб.: ВМедА, 2002. - 266 с.
17. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. - 2005. - 45 p.
18. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. // Eur. Heart J. - 1987. - Vol. 8. Suppl. F. - P. 23-26.
19. Kannel W., Belanger A. Epidemiology of heart failure. // Am. Heart J. - 1991. - Vol. 121. N1. - P. 951-957.
20. McMurray J., McDonagh T., Morrison C.E., et al. Trends in hospitalization for the heart failure in Scotland 1980-1990. // Eur. Heart J. - 1993. - Vol. 14. №9. - P. 1158-1162.
21. Tearlink J., Goldhaber S.Z., Pfeiffer M.A. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. // Am. Heart J. - 1991. - Vol. 121. №6. - P. 1852-1853.

FEATURES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATIC HEART DISEASES IN REAL CLINICAL PRACTICE

A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1, Russia)

In article the analysis of treatment of patients with rheumatic heart diseases according to prospective researches of the same persons in 2001 and 2005 is presented. It is established, that the share of application of inhibitors of angiotensin-transforming of enzyme, antagonists AT1-receptors of angiotensin, beta-blocers, antagonists aldosterons has increased, cardiac glycozids and diuretics stayed at the same level.

© ЧЕРНОРУБАШКИНА Н.М., ДВОРНИЧЕНКО В.В., МЕНЬШИКОВА Л.В. - 2007

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

Н.М. Чернорубашкина, В.В. Дворниченко, Л.В. Меньшикова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

Резюме. С целью изучения влияния естественной и хирургической менопаузы на возникновение постменопаузального и сенильного остеопороза обследованы 193 женщины в возрасте до 65 лет. Установлено, что у женщин с хирургической менопаузой, особенно у женщин, прооперированных по поводу злокачественных новообразований, выше частота остеопороза, чем у лиц с естественной менопаузой. Показатели минеральной плотности костной ткани также достоверно ниже во всех областях измерения у пациенток с хирургической менопаузой. Женщинам, имеющим хирургическую менопаузу, должна проводиться профилактика остеопороза и переломов.

Ключевые слова: хирургическая менопауза, минеральная плотность костной ткани, женщины, остеопороз.

Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники кости, приводящее к повышенной хрупкости костной ткани и развитию переломов. В настоящее время по свидетельству ВОЗ остеопороз является одной из важнейших проблем здравоохранения в мире и занимает по своей значимости 4-ое место вслед за сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом. Основным проявлением остеопороза являются костные переломы, которые имеют высокую частоту в российской популяции и в Восточной Сибири [1, 4].

Частота остеопороза повышается у женщин в период менопаузы, поэтому проблема ранней менопаузы является актуальной для врачей различных специальностей (гинекологов, онкологов, врачей первичного звена и др.). Однако имеются лишь единичные работы, посвященные состоянию минеральной плотности костной ткани у лиц с хирургической менопаузой [3, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния естественной и хирургической менопаузы на возникновение постменопаузального и сенильного остеопороза.

Материал и методы

В областном клиническом консультативно-диагностическом центре обследовано 193 женщины в возрасте до 65 лет, имеющих хирургическую менопаузу, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили

108 женщин, которым была проведена одно- или двухсторонняя овариэктомия в сочетании или без гистероэктомии по поводу доброкачественных опухолей матки и/или яичников, эндометриоза, реже воспалительных процессов, вторую группу – 85 женщин – со злокачественными опухолями матки и яичников, кроме хирургического лечения, получавших курсы химиотерапии и/или лучевой терапии. Третья группа (группа сравнения) была представлена 152 женщинами с естественной менопаузой, стратифицированными по возрасту. Средний возраст обследованных женщин в сравниваемых группах составил 53,6±5,28 года в первой группе, 51,2±8,3 года во второй и 52,8±6,8 года в группе сравнения. Больные первой группы были несколько старше, но удельный вес лиц 60-65 лет, относящихся к периоду менопаузы, в котором чаще развивается постменопаузальный остеопороз, был сопоставим – 11,1% и 11,8% соответственно. В исследование не включались лица со вторичным остеопорозом, обусловленным заболеваниями (эндокринные, ревматологические, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта и трансплантацией почек, нервной анорексией и др.) и приемом препаратов, влияющих на состояние минеральной плотности костной ткани (глюкокортикостероиды, противосудорожные, длительный прием гепарина и др.).

Диагноз остеопороза верифицировался при определении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом двухэнергетической рентгенологической абсорб-

циометрии (DXA) на аппарате "DPX-IQ" фирмы "Lunar" (США). Измерения проводились в двух областях – в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и в проксимальном отделе бедренной кости. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994) показатели T-критерия ниже -2,5SD расценивались как остеопороз, снижение от -1 до -2,5SD – как остеопения, а выше -1SD как нормальная плотность костной ткани в одной из областей измерения (поясничном отделе позвоночника - L2-L4 и/или в шейке бедренной кости).

Результаты представлялись в виде средних (M) и стандартных отклонения (SD). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента в программном пакете «Statistica 6.0». Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С учетом цели исследования особое внимание было уделено данным репродуктивного статуса, учитывая влияние половых гормонов на костную ткань и быстрый темп ее убыли после наступления менопаузы.

У женщин 1 группы средний возраст наступления менструаций составил $13,6 \pm 1,5$ года, у женщин 2 группы – $13,4 \pm 1,4$ года, и не отличался от лиц контрольной группы $13,6 \pm 1,3$ года ($p > 0,05$). Возраст наступления менопаузы составил $45,3 \pm 6,1$ года среди лиц 1 группы, в группе оперированных по поводу злокачественных опухолей был меньше – $43,5 \pm 8,9$ года ($p = 0,048$), в контрольной группе – $48,2 \pm 6,2$ года ($p < 0,05$). В то же время, показатели, влияющие на снижение минеральной плотности костной ткани и развитие остеопороза – длительность постменопаузального периода и продолжительность репродуктивного периода у оперированных женщин оказались сопоставимыми и составили $8,3 \pm 6,1$ года и $7,1 \pm 6,4$ года ($p = 0,104$) и $31,9 \pm 5,6$ года и $30,6 \pm 8,1$ года ($p = 0,102$) соответственно.

Частота остеопороза в одной из двух областей измерения (поясничный отдел позвоночника и/или шейка бедренной кости) в первой группе составила 14,8%, остеопении – 48,2%, во второй – 25,9%, и 31,7% соответственно, то есть снижение МПКТ выявлено у 63% (68 человек) и 57,6% (49 человек) с преобладанием остеопороза у пациенток со злокачественными новообразованиями. В контрольной группе частота остеопороза обнаружена у 10,8%, а снижение МПКТ у 40,3% женщин, что достоверно ниже, чем у лиц с хирургической менопаузой ($p < 0,05$).

Показатели МПКТ были достоверно ниже ($p < 0,001-0,0001$) во всех областях измерения у женщин с хирургической менопаузой, по сравнению с лицами, имеющими естественную менопаузу (табл.1).

Таблица 1. Показатели МПКТ у женщин хирургической менопаузой и лиц контрольной группы (M±SD)

Область измерения МПКТ, г/см ²	1 группа больных (n=108)	1 группа больных (n=85)	Контрольная группа (n=228)
Поясничный отдел позвоночника (L2-L4)	1,016±0,240	0,984±0,152	1,112±0,152
Шейка бедра	0,908±0,125	0,887±0,142	0,957±0,130
Область Варда	0,765±0,154	0,740 ±0,153	0,827±0,158
Большой вертел	0,794±0,234	0,768±0,250	0,851±0,123

В то же время, достоверного различия не выявлено при анализе значений МПКТ во всех зонах измерения среди женщин первой группы, прооперированных по поводу доброкачественных и второй группы, имеющих злокачественные опухоли и получающих лучевую и химиотерапию ($p = 0,173-0,279$). Показатели T- критерия и Z-критерия (показывающего отклонение значений плотности костной ткани с лицами соответствующего пола и возраста рефе-

рентной базы прибора) у женщин с хирургической менопаузой были достоверно ниже по сравнению с женщинами, имеющими естественную менопаузу. Однако эти показатели не отличались у женщин первой и второй групп. Так, в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) средний показатель T-критерия в первой группе составил -1,4 SD, во второй -1,5 SD, что соответствовало снижению МПКТ по сравнению с молодыми женщинами на 85,9% и 82,1%. Средние значения Z-критерия составили -0,97 SD и -1,37 SD, что соответствовало 90,4% и 86%.

В области шейки бедренной кости показатели T-критерия и Z-критерия в 1 группе составили -0,60 S и -0,14 SD, что соответствует 92,7% и 98,9% МПКТ. В группе женщин, прооперированных по поводу злокачественных новообразований, эти показатели составили -0,59 SD и -0,29 SD или 90,7% и 96,3% соответственно ($p > 0,05$).

Основным осложнением остеопороза или остеопении являются переломы при низком уровне травмы (падение с высоты собственного роста или ниже). Достоверно чаще переломы имели женщины с хирургической менопаузой, связанной с онкологической патологией, несмотря на более молодой средний возраст. Так, в группе женщин, прооперированных по поводу доброкачественных новообразований, переломы имели 16 (14,8%) пациенток с общим количеством переломов 22(2,4%), в группе лиц с онкологической патологией переломы имели 21(24,7%) женщина с общим количеством 26(30,6%). Несмотря на имеющиеся признаки климактерического синдрома после хирургического лечения обращает внимание недостаточное назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у лиц, прооперированных по поводу доброкачественных образований матки или яичников. ЗГТ проводилась 24 (22,2%) женщинам, длительность ее составила от 2 месяцев до 7 лет, причем только 3 из 21 женщины имели переломы на фоне ЗГТ. О благотворном влиянии ЗГТ на качество жизни женщин после гистерэктомии и овариэктомии указывает ряд авторов [2, 7], возможности профилактики постменопаузального остеопороза, сердечно-сосудистой патологии и общей смертности [6, 8, 9].

Таким образом, у женщин с хирургической менопаузой, особенно у женщин, прооперированных по поводу злокачественных новообразований, выше частота остеопороза, чем у лиц с естественной менопаузой. Показатели минеральной плотности костной ткани также достоверно ниже во всех областях измерения у пациенток с хирургической менопаузой, но не отличаются от средних показателей в группах, прооперированных по поводу доброкачественных или злокачественных новообразований. Женщинам, имеющим хирургическую менопаузу, должна проводиться профилактика остеопороза и переломов.

ЛИТЕРАТУРА

- Беневоленская Л.И. Современные аспекты эпидемиологии остеопороза // Проблемы остеологии. - 1999. Т. 2. - № 3. - С. 46-47.
- Вишневский А.С., Бохман Я.В., Максимов С.Я. и др. Влияние гистерэктомии и комбинированного лечения на гормональный профиль больных раком тела матки в ремиссии // Русский онкологический журнал. - 1998. - №1. - 4-8.
- Власова И.С., Рубченко Т.И. Изучение минеральной плотности трабекулярного вещества позвонков методом количественной компьютерной томографии у женщин с хирургической менопаузой // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - №4. - С. 16-18.
- Меньшикова, Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза и его осложнений в Восточной Сибири. Дис. ... д-ра. мед. наук. – Иркутск, 2002. – 223 с.
- Скрипникова И.А., Лепарский Е.А., Рубченко Т.И. и др. Минеральная плотность костной ткани у женщин с хирургической менопаузой // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - №3. - С. 17-20.
- Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз: принципы заместительной гормонотерапии // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - №2. – С.21-24.
- Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Кушлинский Н.Е. и др. Качество жизни больных миомой матки и внутренним эндометриозом после хирургического лечения // Анналы хирургии. – 1998. - №4. - С.56-60.
- Col N.S., Ekman M.H., Karas R.Y., et al. Patient specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women // JAMA. -1997. -V. 277. -P. 1140-1407.
- Grodstein F., Stampfer N.J., Cjlditz G.A. et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality // N. Engl. J. Med. -1997. – V. 336. – P.1769-1675.

MINERAL DENSITY OF THE BONE TISSUE IN THE WOMEN WITH SURGICAL MENOPAUSE

N.M.Chernorubashkina, V.V.Dvornichenko, L.V.Menshikova
(Irkutsk State Institute For Advanced Medical Studies, Russia)

With the purpose studying of influence of natural and surgical menopause on occurrence of postmenopausal and a senile bone rarefication 193 women in the age till 65 years are surveyed. it is established, that in women with surgical menopause, especially in the women operated in occasion of malignant new growths, frequency of a bone rarefication is higher than in persons with natural menopause. Parameters of mineral density of a bone tissue also is authentic lower in all areas of measurement in the patients with surgical menopause. To the women, having surgical menopause, preventive maintenance of a bone rarefication and fractures should be conducted.

© БОЧКОВА Ю.В., РАСКИНА Т.А. - 2007

ХАРАКТЕР ДИСЛИПИДЕМИИ И НАРУШЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ЖЕНСКОГО ПОЛА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ю.В. Бочкова, Т.А. Раскина

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Т.А. Раскина)

Резюме. С целью изучить показатели липидного спектра, функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом (РА) женского пола в постменопаузе в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) проведено обследование 69 больных РА и 35 больных АГ. Контрольную группу составили 32 женщины без РА и АГ. Оценивали липидный спектр и сосудодвигательную функцию эндотелия. Все больные с РА, независимо от наличия АГ, имели достоверно более низкие показатели ХС-ЛПВП и более высокие показатели КА, чем больные с синдромом АГ без РА. Развитие дислипидемии и нарушение функции эндотелия происходит уже на ранних стадиях ревматоидного воспаления и зависит от активности заболевания.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, липидный спектр, функция эндотелия.

На сегодняшний день убедительно доказано, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [4, 5]. Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным проявлением РА [4].

Важными провоспалительными медиаторами при РА и одновременно маркерами сердечно-сосудистого риска являются С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α, ИЛ-6, что придает значительный вес предполагаемой связи между воспалением, иммунологическими механизмами и атеросклерозом [6, 7].

Увеличение СРБ не только отражает активность воспаления, но и ассоциируется с нарушением липид-транспортной системы сыворотки крови по атерогенному типу [3]. По данным других исследователей [8,9], было выявлено, что концентрация общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при высокой активности РА может быть, и увеличена, и уменьшена, однако концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) всегда уменьшена, что приводит к увеличению индекса атерогенности, являющегося важным маркером, предвещающим сердечно-сосудистую заболеваемость [10].

В настоящее время дисфункции эндотелия отводят одну из главных ролей в развитии и прогрессировании атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) [11].

У больных РА отмечено более выраженное повреждение эндотелия и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в отсутствие базисной терапии по сравнению с пациентами, получающими лечение метотрексатом [2].

Остаются нерешенными вопросы о взаимосвязи активности иммуно-воспалительного процесса у больных РА в сочетании с АГ с выраженностью эндотелиальной дисфункции и изменениями липидного спектра, а также

о значимости различий в состоянии эндотелиальной функции и липидного спектра у пациентов с РА и АГ по сравнению с группой больных АГ.

Целью настоящей работы стало изучение показателей липидного спектра, функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом (РА) женского пола в постменопаузе в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы

Обследованы 69 женщин в постменопаузе с РА, которые с учетом сопутствующей патологии (АГ) были разделены на две группы: группа I – 39 больных РА в сочетании с АГ, II – 30 больных РА с нормальными цифрами АД. Группу III составили 35 больных с АГ без РА, контрольную группу (IV) – 32 женщины без РА и АГ. Диагноз РА устанавливали в соответствии критериям Американской Коллегии Ревматологов (ACR, 1987). Средний возраст больных РА составил 55,22±6,01 лет (от 43 до 65 лет). Преобладали пациентки, серопозитивные по клинико-иммунологической характеристике РА (78,1% больных), с системными проявлениями (65,45%), 2-й степенью активности (50,9%), II-III рентгенологическими стадиями (56,36 и 23,63% соответственно), II степенью функциональной недостаточности суставов (78,2%). Длительность РА составила в среднем 10,1± лет, длительность АГ – 4,86± лет. Среди больных преобладали больные со II стадией и 2-ой степенью риска АГ. Больные были включены в исследование в разные сроки от дебюта РА: 12,9% – на первом году болезни, 22,4% – при давности РА 1-4 года, 37,6% – 5-9 лет и 27,1% больных – 10 лет и более. Системные проявления представлены следующим образом: лихорадка (3,63%), субфебрилитет (10,9%), анемия (14,54%), атрофия мышц (9,09%), ревматоидные узелки (2,83%), периферическая нейропатия (1,81%), лимфаденопатия у 4 (7,27%), гепатомегалия – у 3 (1,9%) пациентов. Больные РА и РА в сочетании с АГ были сопоставимы по клиническим проявлениям ревматоидного артрита (серологический вариант, наличие

системных проявлений, степень активности, рентгенологическая стадия, функциональный класс недостаточности суставов), а также длительности РА, длительности менопаузы и возрасту. Больные АГ и РА в сочетании с АГ были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, длительности менопаузы. В исследование не включались лица с патологией сердца, другими системными аутоиммунными заболеваниями, с хронической почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями. Содержание ОХС, триглицеридов (ТГ) и ХС-ЛПВП в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Olvex». ХС-ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald:

$$\text{ХС-ЛПНП} = (\text{общий ХС} - \text{ТАГ}/2,2) - \text{ХС-ЛПВП}$$

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым: $\text{КА} = (\text{общий ХС} - \text{ХС-ЛПВП})/\text{ХС-ЛПВП}$

Концентрации ОХС > 5 ммоль/л, из которых ХС-ЛПНП > 3 ммоль/л или ХС-ЛПВП > 1,2 ммоль/л, ТГ > 1,77 ммоль/л, КА > 4 расценивались как дислипидемия [1].

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином по методу, предложенному D. Seiermajer (1992 г.). Изменения диаметра плечевой артерии оценивались с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Acuson 128 x P10» (США). ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация рассчитывалась как прирост диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией, выраженной в процентах, а ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация – как прирост диаметра плечевой артерии, выраженный в процентах, при пробе с нитроглицерином. При этом нормальной реакцией сосудов считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии и при пробе с нитроглицерином более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее значение всех показателей или вазоконстрикция считались патологическими.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа «Statistica. 6» (Statsoft, США). Для решения поставленных в работе задач применялись непараметрические методы статистического анализа. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m). Выполнялся корреляционный анализ по методу Спирмена. Для сравнения признаков в двух независимых группах использовался критерий Манна-Уитни. При сравнении зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Сопоставление трех групп и более по одному признаку выполнялось с помощью метода Краскел-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Характеристика липидного спектра сыворотки крови в зависимости от наличия РА и АГ представлена в таблице 1. В обеих выделенных группах больных РА отмечено

Таблица 1. Характеристика липидного спектра сыворотки крови в зависимости от наличия РА и АГ

Группы	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	КА, ммоль/л
I (n=39)	5,0±0,2*	1,5±0,1*	1,3±0,1	3,2±0,2*	3,1±0,2*
II (n=30)	5,1±0,2*	1,5±0,1*	1,2±0,1	3,2±0,1*	3,7±0,3*
III (n=35)	5,1±0,1*	1,5±0,1*	1,5±0,1*	2,9±0,1*	2,4±0,6
IV (n=32)	4,1±0,1	1,0±0,02	1,2±0,02	2,4±0,1	2,4±0,1
P (гр. I vs II гр.)	0,27	0,74	0,05	0,40	0,04
P (гр. I vs гр. III)	0,11	0,99	0,01	0,78	0,01
P (гр. II vs гр. III)	0,84	0,90	< 0,01	1,38	< 0,01

Примечание: * – значимость различий с группой IV.

достоверное увеличение концентрации проатерогенных показателей липидограммы, таких как ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, КА по сравнению с данными контрольной группы. Показатели ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП в группе больных АГ без РА были также достоверно выше по сравнению с показателями здоровых людей. Группы больных РА достоверно различались между собой по двум параметрам: уровню ХС-ЛПВП и КА. Все больные с РА, независимо от наличия АГ имели достоверно более низкие показатели ХС-ЛПВП и более высокие показатели КА, чем больные с синдромом АГ без РА.

В группе больных РА в сочетании с АГ получена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем ТГ, КА и стадией АГ (r=0,31, p=0,04 и r=0,40, p=0,01 соответственно).

У больных РА с нормальными показателями АД установлена обратная корреляционная связь средней силы между КА и давностью РА (r=-0,42, p=0,02) и прямая корреляционная связь средней силы между ХС-ЛПВП и давностью РА (r=0,27, p=0,03). В этой же группе больных зарегистрирована обратная корреляционная связь средней силы между уровнем ХС-ЛПВП и формой РА (r=-0,36, p=0,04) и аналогичная связь между концентрацией ОХС и рентгенологической стадией (r=-0,39, p=0,03).

Для анализа показателей липидограммы при различной степени активности РА в зависимости от наличия АГ больные РА были разделены на 3 подгруппы: А – с 1-ой, В – со 2-ой, С – 3-й степенью активности. Уже при 1-ой степени активности РА выявлено значимое увеличение уровня ОХС и ТГ по сравнению с контрольной группой, а

Таблица 2. Показатели липидного спектра сыворотки крови при различной степени активности РА в зависимости от наличия АГ

Степень активности	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	КА, у.е.
IA (n=13)	4,8±0,2*	1,4±0,1*	1,2±0,1	3,0±0,1	3,1±0,2
IIA (n=8)	4,8±0,2*	1,4±0,1*	1,2±0,1	3,1±0,1	3,2±0,2
P (IA vs IIA)	0,26	0,80	0,69	0,18	0,64
P (IA vs III)	0,05	0,89	0,01	0,52	0,01
P (IIA vs III)	0,30	0,99	< 0,01	0,67	< 0,01
III (n=35)	5,1±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	2,9±0,1	2,4±0,1
IV (n=32)	4,1±0,1	1,0±0,02	1,2±0,02	2,4±0,1	2,4±0,1
IB (n=16)	4,8±0,1*	1,4±0,1*	1,3±0,1	3,3±0,1*	3,1±0,2*
IIB (n=17)	5,0±0,2*	1,5±0,2*	1,1±0,1*	3,0±0,1*	3,4±0,2*
P (IB vs IIB)	0,43	0,83	0,22	0,72	0,36
P (IB vs III)	0,53	0,89	0,01	0,52	0,01
P (IIB vs III)	0,30	0,99	< 0,01	0,67	< 0,01
P (IA vs IB)	0,52	0,42	0,80	0,04	0,10
P (IIA vs IIB)	0,97	0,75	0,31	0,71	0,47
IC (n=5)	6,9±0,6*	2,2±0,6*	1,4±0,2	4,4±0,5*	4,2±0,4*
IIC (n=5)	5,9±0,2*	1,8±0,2*	0,9±0,02*	4,1±0,3*	5,4±0,5*
P (IC vs IIC)	0,22	1,0	0,01	0,54	0,22
P (IC vs III)	< 0,01	0,41	0,36	< 0,01	< 0,01
P (IIC vs III)	0,03	0,93	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P (IA vs IC)	< 0,01	0,20	0,77	< 0,01	< 0,01
P (IB vs IC)	< 0,01	0,31	0,49	0,03	0,04
P (IIA vs IIC)	0,09	0,12	0,28	0,04	0,04
P (IIB vs IIC)	0,03	0,11	0,03	< 0,01	< 0,01

Примечание: * – значимость различий с группой IV.

в подгруппах больных со 2-ой и 3-й степенью активности повышение показателей всех атерогенных фракций липидного спектра и снижение уровня ХС-ЛПВП по сравнению с показателями здоровых лиц (табл. 2). Увеличение активности заболевания в обеих исследуемых группах больных, независимо от наличия синдрома АГ, сопровождалось увеличением проатерогенных показателей и снижением уровня ХС-ЛПВП. Наличие синдрома АГ в пределах выделенных подгрупп не влияло на параметры липидограммы.

В ходе теста с постшемической гиперемией увеличение диаметра плечевой артерии более 10% выявлено у 12 (30,7%) пациентов в I группе, у 10 (33,3%) – во II и 15 (43%) – III. Нарушение ЭЗВД в I группе выявлено у 27 (69,3%), во II – 20 (66,7%) и в III – 20 (57%).

В обеих выделенных группах больных РА отмечено уменьшение как ЭЗВД, так и ЭНВД по сравнению с группой контроля: I – $8,07 \pm 0,54$ (РГ), $7,94 \pm 0,54$ (НГ); II – $7,59 \pm 0,53$ (РГ), $7,74 \pm 0,47$ (НГ) и в контрольной группе – $13,1 \pm 0,28$ (РГ), $15,05 \pm 0,58$ (НГ), ($p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,00$, $p=0,01$ соответственно). Показатели ЭЗВД и ЭНВД в III группе больных АГ без РА были также значимо ниже по сравнению с показателями здоровых людей (III – $11,5 \pm 0,2$, $8,23 \pm 0,89$; $p=0,01$). Группы больных РА значимо различались между собой по одному параметру: приросту диаметра плечевой артерии при проведении пробы с НГ ($p=0,01$). При сравнении больных с синдромом АГ без РА с пациентами РА в сочетании с АГ выявлены более низкие показатели прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы как с реактивной гиперемией, так и с НГ ($p=0,03$, $p=0,01$), а у больных РА с нормальными показателями АД значимо ниже был только прирост диаметра в пробе с НГ ($p=0,02$).

Выявлена прямая значимая корреляционная зависимость средней силы между приростом плечевой артерии и маркерами воспалительного процесса (СОЭ, СРБ) в обеих группах больных РА.

У всех больных РА значимых различий по всем показателям функции эндотелия в зависимости от давности заболевания, рентгенологической стадии, иммунологического варианта, клинической формы не выявлено. Однако уже при давности РА менее 5 лет выявлено значимое уменьшение ЭЗВД и ЭНЗВД в обеих группах больных РА по сравнению с контролем (I – $7,39 \pm 0,61$, $5,52 \pm 0,22$; II – $7,58 \pm 0,43$, $7,60 \pm 0,45$ и в контрольной группе – $13,1 \pm 0,28$, $15,05 \pm 0,58$; $p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,01$, $p=0,03$ соответственно).

Уже при 1-ой степени активности РА выявлено значимое снижение дилатации плечевой артерии при проведении проб с РГ и НГ по сравнению с показателями здоровых лиц. В среднем прирост данных показателей при минимальной степени активности РА составил в I группе – $8,48 \pm 0,47$ (РГ), $4,64 \pm 0,54$ (НГ); II – $9,03 \pm 0,47$

(РГ), $7,75 \pm 0,26$ (НГ), а при высокой степени активности: I – $2,38 \pm 0,06$ (РГ), $3,36 \pm 0,46$ (НГ); II – $4,32 \pm 0,19$ (РГ), $3,94 \pm 0,22$ (НГ) соответственно. При сравнении пациентов РА с больными АГ без РА значимые различия получены только при высокой степени активности заболевания: I группа – $p=0,01$ (РГ), $p=0,04$ (НГ) и II – $p=0,02$, $p=0,04$ соответственно.

В данном исследовании выявлено, что на ранних этапах становления РА имеют место существенные сдвиги в липидном спектре и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии и пробе с НГ, которые принципиально не зависят от наличия синдрома АГ и являются более выраженными по сравнению с больными АГ без РА.

При сопоставлении больных РА с пациентами АГ без РА, даже при минимальной степени активности, выявлено, что у больных РА, независимо от синдрома АГ, имели место более существенные сдвиги в липидограмме, характеризующиеся более высокими значениями проатерогенных липидов и более низкими антиатерогенных, а также, нарушения функции эндотелия, характеризующиеся более низкими показателями прироста ПА в пробах с РГ и НГ.

Если обсуждать синдром дислипидемии и нарушение функции эндотелия у двух категорий больных, по нашим данным получается, что вклад РА значительно выше, чем АГ. Таким образом, можно думать, что для коррекции дислипидемии и улучшения сосудодвигательной функции эндотелия обязательно купирование воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №2 (приложение). – С. 1-36.
2. Инамова О.В., Ребров А.П. Повреждение и дисфункция эндотелия при ревматоидном артрите на фоне различной терапии. // Науч.-практ. ревматол. – 2005. – №3. – С. 52.
3. Казначеев Л.Н., Перова Н.П., Александрова У.Н. и др. С-реактивный белок и нарушения липид-транспортной системы крови у больных ревматоидным артритом. // Клин. мед. – 2001. – №4. – С. 48-51.
4. Van Dorum S., McColl G., Wicks IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 862-875.
5. Kitas GD., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 607-613.
6. Berk B.S. Elevation of C-reactive protein in «acute» coronary artery syndrome. // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 168-172.
7. Yoshizum M. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. // Circ.Res. – 1993. – Vol. 73. – P. 205-209.
8. Lazarevic M.B., et al. Dislipoproteinemia in the course of rheumatoid arthritis. // Semin Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 172. – P. 172-178.
9. Lakatos I, Harsagyi A. Serum total, HDL, LDL, Cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. // Clin. Biochem. – 1998. – Vol. 21. – P. 92-96.
10. Boers M., Nurmohamed M.T., et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2003. – Vol. 62(9). – P. 842-845.
11. Davignon J., Gans P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (suppl. III). – P. 27-32.

CHARACTER OF DISLIPIDEMIA AND DISORDER OF THE VASOREGULATIVE FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN THE FEMALE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN POSTMENOPAUSE DEPENDING ON THE PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION

Y.V. Bochkova, T.A. Raskina
(Kemerovo State Medical Academy, Russia)

The objectives to study lipid spectrum rates and vasoregulative endothelial function in the female patients with rheumatoid arthritis (RA) in postmenopause depending on the presence of arterial hypertension (AH). 69 female patients with RA in postmenopause had been investigated and 35 patients with AH. The control group consisted of 32 women without RA and AH. We studied lipid spectrum and endothelial function of the endothelium. All patients with RA regardless the presence of AH showed evidently lower rates of HDL cholesterol and higher rates of AK compared with patients with AH syndrome without RA. The development of dislipidemia and disorder of the function of the endothelium occurs in the early stages of rheumatoid inflammation and depends on the activity of a disease.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.М. Никитина, А.П. Ребров, О.В. Карпова, Т.В. Мартынова

(Саратовский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. П.А. Глыбочко, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. А.П. Ребров; Областная клиническая больница, г. Саратов, гл. врач – В.Ю. Максимов)

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов. Среди причин смерти больных РА основное место занимают кардиоваскулярные заболевания, в основе которых лежит раннее развитие атеросклероза. Цель работы: оценка частоты встречаемости традиционных факторов риска и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий у больных РА в зависимости от степени коронарного риска. Наиболее часто встречающимися факторами риска кардиоваскулярной патологии у больных РА являлась артериальная гипертензия и нарушения липидного профиля крови. Отмечено утолщение ТИМ у больных РА по сравнению с контролем. Несмотря на это у большинства пациентов с РА индексы сердечно – сосудистого риска оказались низкими, что не совпадает с данными эпидемиологических исследований. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных факторов, способствующих развитию кардиоваскулярной патологии у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярные факторы риска, артериальная гипертензия, липидные нарушения, толщина интима-медиа сонных артерий.

Большое количество публикаций в последние годы посвящено связи атеросклероза и его осложнений с различными иммуновоспалительными заболеваниями [3; 12; 19]. Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов. По данным эпидемиологических исследований основной причиной смерти у данной группы больных является кардиоваскулярная патология [11; 14; 20; 17]. В этой связи актуальным для улучшения прогноза жизни при РА представляется выявление пациентов наиболее угрожаемых по развитию сердечно – сосудистых заболеваний и риску кардиоваскулярной смертности. В основе сердечно – сосудистой патологии у больных РА лежит раннее развитие атеросклероза. Вопрос о вкладе различных факторов в развитие атеросклероза у больных РА продолжает изучаться. Большинство исследователей не выявлено различий в частоте встречаемости классических факторов кардиоваскулярного риска у больных РА по сравнению со здоровыми лицами [13; 21]. Однако в исследовании G.S. Bhatia с соавт. [8] выявлено существенное различие в частоте встречаемости гипертензии, диабета, курения у больных с РА по сравнению с основной популяцией.

В качестве скринингового, доступного и относительно недорогого метода для выявления ранних атеросклеротических изменений в сосудах все шире используется метод ультразвукового исследования сонных артерий. Эхография позволяет измерить толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, оценить диаметр сонных артерий, выявить атеросклеротические бляшки. Показано, что увеличение толщины интима – медиа ассоциируется с риском развития инфаркта и инсульта [10; 16] и может являться предиктором сердечно – сосудистых событий [15].

В отечественной литературе данные о частоте встречаемости факторов риска (ФР) атеросклероза и о состоянии сонных артерий у больных РА с различной степенью коронарного риска немногочисленны [2; 4; 7], что и послужило основанием к проведению данного исследования.

Целью работы явилась оценка частоты встречаемости традиционных факторов сердечно – сосудистого риска и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий у больных РА в зависимости от степени коронарного риска.

Материалы и методы

В открытое не рандомизированное исследование было включено 100 больных (88 женщины и 12 мужчин) с достоверным диагнозом РА по критериям ACR, которые на-

ходились на лечении в отделении ревматологии Областной клинической больницы г. Саратова. Возраст пациентов – от 35 до 74 лет (ср. возраст – 53,6±8,6 г), длительность заболевания – от 3 мес. до 34 лет (в среднем – 9,4±8,1 года). Группу контроля составили 20 практически здоровых человека (13 женщин и 7 мужчин), ср. возраст – 49, 6±8,9 года (от 40 до 65 лет). Проведение работы было одобрено этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава». Перед включением в исследование все обследованные подписали информированное согласие.

Активность РА по DAS28 у 7 (7%) больных была низкой ($2,6 \geq DAS28 < 3,2$), у 28 (28%) – умеренная ($3,2 \geq DAS28 < 5,2$), у остальных (65%) – высокая ($\geq 5,2$). Серопозитивность по РФ выявлялась у 77 пациентов (77%). Системные проявления отмечались у 45% больных. Рентгенологическая стадия определялась согласно медицинской документации (протокол рентгеновского исследования, проведенного во время настоящей госпитализации, или ранее по данным предыдущих выписок или записей в амбулаторной карте): I стадия установлена у 23%, II – у 24%, III – у 24%, IV – у 29% больных.

Учитывалась терапия по поводу РА, проводимая в течение 3 месяцев перед включением в исследование. Базисные препараты получали 86% пациентов. Длительность базисной терапии составляла от нескольких месяцев до 10 лет.

Всем больным, включенным в исследование проводилось доплерографическое исследование сонных артерий.

Для получения изображения сонных артерий использовалась система ACUSON 128 XP/10, оснащенная линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий измерялась в трех точках с двух сторон. Одна точка располагалась в общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 10 мм до луковички, вторая – на уровне бифуркации (БСА) на 5-10 мм краниальнее ее начала, третья – 10 мм после разветвления, в области внутренней сонной артерии (ВСА). Рассчитывали среднее арифметическое трех полученных показателей.

Для оценки сердечно – сосудистого риска у больных РА рассчитывались следующие индексы: SCORE – 10-ти летний риск фатальных сердечно – сосудистых осложнений [1; 5], Фрамингемский индекс сердечно – сосудистых событий [22], суммарный коронарный риск (СКР) развития ИБС в ближайшие 10 лет с использованием алгоритма, разработанного ГНИЦ профилактической медицины МЗ

РФ [6]. Обработка результатов проводилась с помощью программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 с использованием описательных методов статистики, коэффициента корреляции Пирсона, Спирмена, Т – теста для независимых выборок. Результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости традиционных ФР и клинических проявлений атеросклероза у больных ревматоидным артритом представлена в таблице 1. Среди основных ФР чаще выявлялись артериальная гипертензия, повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови. Из дополнительных ФР у 74% больных отмечен высокий индекс массы тела (ИМТ), из них у 29 пациентов ИМТ превышал $29,9 \text{ кг/м}^2$, что соответствовало выраженной степени ожирения.

Таблица 1. Частота встречаемости традиционных факторов риска и клинических проявлений атеросклероза у больных ревматоидным артритом

Показатель	Больные РА (n=100)
Возраст более 50 лет у мужчин и 55 лет у женщин, %	54
Частота гиперлипидемий, %:	
ОХ > 5, ммоль/л	64
ТГ > 1,8, ммоль/л	21
ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л	61
ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л	22
Частота АГ, %	63
Больные с отягощенной наследственностью по ССЗ, %	25
Курящие, %	16
Женщин в менопаузе, % от обследованных женщин	71
Сахарный диабет, %	11
ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, из них ИМТ $\geq 29 \text{ кг/м}^2$, %	74 42
Наличие двух и более факторов риска, %	72
Кардиоваскулярные нарушения, n (%):	
ИБС	11 (11)
ИМ в анамнезе	2 (2)
инсульт	1 (1)

При анализе индекса SCORE было выявлено, что среди обследованных преобладали пациенты, имеющие низкий риск фатальных сердечно – сосудистых событий (SCORE = 0-1%) – 55 %. Еще у 32 больных SCORE соответствовал умеренному риску (2-4 %). И только 13 пациентов имели высокий индекс SCORE (более 5%). Аналогичные данные были получены при определении у больных РА Фрамингемского индекса и суммарного коронарного риска. У 73 из 100 пациентов суммарный риск ИБС в ближайшие 10 лет был низким (до 20%). Таким образом, использование любого индекса, позволяющего оценить коронарный риск, возможно у больных РА, однако, в связи с преобладанием лиц с низким риском, традиционные ФР, на которых базируется выделение данных категорий риска, не могут объяснить того высокого уровня заболеваемости и смертности у больных РА, который продемонстрирован в клинических исследованиях.

При проведении доплерографии толщина интимомедиа сонных артерий в среднем была достоверно выше у больных РА ($0,66 \pm 0,32 \text{ мм}$) по сравнению с показателями в группе контроля ($0,39 \pm 0,09 \text{ мм}$, $p < 0,001$). Толщина интимомедиа (ТИМ) превышала 0,9 мм в области общей сонной артерии слева у 14 пациентов, справа – у 8; в области бифуркации слева – у 32 и справа – у 20 больных; на уровне внутренней сонной артерии слева – у 13, справа – у

10 пациентов. В группе контроля ни в одном случае толщина стенки не достигала 1,2 см, тогда как у больных РА в 7% случаев слева и 8% случаев справа толщина стенки сонной артерии превышала 1,2 см, что является абсолютным признаком атеросклеротического поражения сосуда. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту ($53,9 \pm 6,5$ и $53 \pm 6,5$ лет) и продолжительности заболевания ($8,9 \pm 7,9$ и $13,1 \pm 9,4$ лет), но различались по ТИМ сонных артерий. Толщина стенки сонных артерий у мужчин составила $0,89 \pm 0,36 \text{ мм}$ слева, $0,76 \pm 0,2 \text{ мм}$ справа, у женщин – $0,64 \pm 0,2 \text{ мм}$ слева и $0,65 \pm 0,2 \text{ мм}$ справа ($p < 0,001$ слева и $p < 0,05$ справа, соответственно).

Атеросклеротические бляшки выявлены у 19 пациентов: у 14 из них – в левой сонной артерии, у 11 пациентов – в правой, у 6 больных бляшки обнаруживались с двух сторон. При этом клинические проявления ИБС диагностировались только у трех пациентов, и одна женщина имела инсульт в анамнезе. Больные, имеющие бляшки в сонных артериях, по сравнению с пациентами без атеросклеротических изменений в сосудах были старше (средний возраст – $59,2 \pm 7,9$ и $52,5 \pm 8,1$ лет, $p < 0,05$), имели достоверно более высокие значения SCORE ($1,28 \pm 0,46$ и $1,09 \pm 0,28$, $p < 0,05$) и Фрамингемского индекса ($10,9 \pm 5,8$ и $7,9 \pm 5,3$, $p < 0,05$). Кроме того, по мере возрастания SCORE увеличивается и толщина стенки сонных артерий. Так, при SCORE до 5% ТИМ составляет $0,63 \pm 0,17 \text{ мм}$ слева и $0,62 \pm 0,23 \text{ мм}$ справа, а при SCORE более 5% – $0,88 \pm 0,24 \text{ мм}$ слева и $0,88 \pm 0,32 \text{ мм}$ справа ($p < 0,05$). Наиболее частой локализацией атеросклеротических бляшек является бифуркация общей сонной артерии (83%). Значимых различий по частоте вовлечения в процесс правой и левой сонной артерии выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь ТИМ с возрастом ($\rho = 0,41$, $p < 0,001$), продолжительностью заболевания ($\rho = 0,29$, $p = 0,004$), индексом нетрудоспособности НАQ ($\rho = 0,24$, $p < 0,05$). Статистически значимой связи ТИМ с индексом активности заболевания DAS28 не было выявлено. Отмечена некоторая тенденция к повышению уровня С-реактивного белка у больных РА, имеющих бляшки в сонных артериях по сравнению с пациентами без атеросклеротических изменений в сосудах ($52,1 \pm 38,0$ и $32,5 \pm 37,9 \text{ мг/л}$, $p = 0,058$). У лиц молодого возраста без признаков атеросклероза в сонных артериях ТИМ выше при системном варианте РА, чем при отсутствии системных проявлений ($0,61 \pm 0,10 \text{ мм}$ и $0,53 \pm 0,15 \text{ мм}$, $p < 0,05$). При наличии у них атеросклеротических изменений в сонных артериях, а также у лиц старше 55 лет зависимости показателя ТИМ от варианта течения РА выявлено не было ($0,63 \pm 0,13 \text{ мм}$ при системном варианте РА и $0,58 \pm 0,1 \text{ мм}$ при отсутствии системных проявлений, $p > 0,05$).

Установлена взаимосвязь между ТИМ и рядом традиционных факторов риска сердечно – сосудистой патологии. Наряду с возрастом, на ТИМ оказывает влияние уровень систолического ($\rho = 0,37$, $p < 0,001$) и диастолического давления ($\rho = 0,26$, $p < 0,05$), курение ($\rho = 0,23$, $p < 0,05$). Не выявлено корреляции показателей липидного обмена, индекса массы тела с ТИМ сонных артерий. Взаимосвязи получены между изменениями ТИМ и Фрамингемским индексом сердечно – сосудистого риска ($r = 0,48$, $p < 0,0001$), а также повышением индексов SCORE ($r = 0,48$, $p < 0,0001$) и СКР ($r = 0,32$, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные подтверждают связь утолщения стенки сонных артерий с традиционными факторами риска развития атеросклероза. Для оценки сердечно – сосудистого риска у всех больных РА необходимо использование различных индексов, поскольку, раннее выявление больных с высоким кардиоваскулярным риском и коррекция имеющихся факторов риска важно для увеличения продолжительности жизни больных РА [9]. По данным литературы, у больных РА выявлена зависимость распространенности атеросклеротических бляшек от продолжительности РА [18;20]. Наши данные

подтверждают эту зависимость. Также отмечена, хотя и слабая по силе, взаимосвязь атеросклеротических изменений в сонных артериях со степенью нетрудоспособности пациентов (НАО). Мы не обнаружили изменений ТИМ в зависимости от индекса активности заболевания DAS28, что может быть связано с преобладанием в выборке пациентов, имеющих высокую активность заболевания (65%). Однако, учитывая относительно небольшую частоту выявления лиц, имеющих высокий кардиоваскулярный риск, базирующийся на учете только традиционных факторов риска, что не согласуется с данными эпидемиологических исследований, необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных факторов, способствующих развитию кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом. Перспективными в этом отношении представляются исследования маркеров воспаления – профиля цитокинов и ФНО альфа – при различной степени коронарного риска и возможностей их использования для прогнозирования развития кардиоваскулярной патологии у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Краткие Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Разработаны группой экспертов секции атеросклероза ВНОК – М., 2005. - 11 с.
2. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. и др. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Научно-практ. ревматология. – 2007.-№ 4.- С. 28-34.
3. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза // Терапевтический архив. – 1998. – №9. – С. 92-95.
4. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестник РАМН.-2003.-№7.- С. 6-11.

5. Оганов Р.Г., Небридзе Д.В. Возможности использования модели SCORE в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - 6(1). - С.125.
6. Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии (Применение Европейских рекомендаций 1994 г. к Российским условиям) // Кардиология. - 1996. - №3. - 47-53.
7. Чураков О.Ю. Состояние сонных артерий и мозгового кровотока у больных ревматоидным артритом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Ярославль, 2005. - 31 с.
8. Bhatia, GS, Sosin, MD, Patel, JV, et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease: an unrecognized burden? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol.47. - P.1169-1174.
9. Boers M., Dikmans A.C., Gabriel S., et al. Marking an impact of mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity // Arthritis Rheum. - 2004. - Vol.50. - P.1734-1739
10. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima – media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. Circulation. - 1997. - Vol.96. - P. 1432-1437.
11. Callahan L.F., Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases // Arthritis Care Res. - 1995. - №8. - P. 229-241
12. de Lecuw K., Sanders J.-S., Stegeman C., et al. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis // Ann. Rheum. Dis. - 2005. - Vol. 64. - P. 753-750.
13. del Rincon I.D., K.Williams, M.P. Stern, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // Arthritis. Rheum. - 2001. – Vol.44, N12. – P.2737-2745.
14. Goodson N., Marks J., Lunt M., Symmon D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s // Ann. Rheum. Dis. - 2005. - Vol. 64. - P.1595-1601.
15. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., et al. The role of carotid arterial intima- media thickness in predicting clinical coronary events // Ann. Intern. Med. - 1998. - Vol. 128(4). - P. 262-269.
16. Hollander M., Bots M.L., del Sol A.J., et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction is asymptomatic elderly. The Rotterdam study // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P.2872-2885.
17. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population – based study // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 52.- P. 722-732.
18. Roman, MJ, Moeller, E, Davis, A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. - 2006. - Vol. 144. - P.249
19. Seyahi E., Ugurlu S., Cumali R. Atherosclerosis in Takayasu arteritis // Ann. Rheum. Dis. - 2006. - Vol. 65. - P.1202-1207.
20. Solomon D.H., Karlson E. H., Rimm E.B., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 1303-1307.
21. Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B., et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. - 2004. - Vol.50. - P.3444.
22. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., et al. Predictor of coronary heart disease using risk factor categories // Circulation. - 1998. - Vol.97. - P.1837-1847.

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX IN THE CAROTID ARTERY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

N.M. Nikitina, A.P. Rebrov, O.V. Karpova, T.V. Martinova
(Saratov State Medical University, Regional hospital, Saratov, Russia)

Rheumatoid arthritis (RA) is the most inflammatory disease of joints. A large proportion of the excess mortality in persons with RA is related to cardiovascular disease. Cardiovascular disease in RA may result from early development of atherosclerosis. The purpose of the work was to estimate traditional cardiovascular risk factors and thickness of the arterial intima- media analysis in patients with RA depending on a degree of coronary risk. Most often meeting cardiovascular risk factors in patients with RA were the arterial hypertension and lipid disorders of blood. The increased of TIM was observed in RA patients in comparison with control group. Despite of it at the majority of patients with RA indices of cardiovascular risk have appeared low, that does not coincide with data of epidemiological researches. Thus, the further researches are necessary for revealing the additional factors promoting development of cardiovascular pathology in patients with RA.

© ХИТРОВ Н.А. – 2007

ЛЕЧЕНИЕ СВЕРХМАЛЫМИ ДОЗАМИ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЕРИАРТРИТА ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Н.А. Хитров

(ФГУ Учебно-научный медицинский центр Управления Делами Президента РФ, г. Москва, директор – проф. В.К. Решетняк)

Резюме. Цель – сравнение оценка эффективности терапии периаартрита плечевого сустава (ППС) артрофоном (АФ) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Больные с ППС основной группы (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст 59,4 ± 8,9 года, давность заболевания 6,5 ± 3,8 года) получали АФ (по 1 таблетке 8 раз в день в течение 3 мес, при улучшении состояния дозу препарата снижали до 4 таблеток в день), пациенты контрольной группы (11 мужчин, 19 женщин, средний возраст 58,3 ± 9,6 года, давность заболевания 5,1 ± 4,1 года) — НПВП (преимущественно диклофенак в дозе 100 мг/сут с последующим снижением дозы при улучшении состояния). Больных обеих групп обследовали в день начала лечения, через 2 нед, 1 и 3 мес. Проводили осмотр, измеряли АД, массу тела, рост, а также оценивали выраженность боли в покое и при движении, объем активных движений в плечевом суставе; определяли эффективность и переносимость принимаемого препарата, а также общее состояние, которое оценивали раздельно врач и пациент. Всем больным до начала и в конце лечения выполняли общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенографию плечевого сустава в начале лечения, УЗИ сустава. На фоне лечения с использованием как АФ, так и НПВП у большинства пациентов улучшилось самочувствие (повысилось настроение, уменьшилась раздражительность, нормализовался

сон) за счет уменьшения приступов ночных болей. На фоне лечения АФ происходило преимущественное уменьшение болей при движении. По окончании лечения АФ значительное улучшение состояния согласно оценке врачом и пациентом отмечено у 15 и 14 больных, улучшение – у 10 и 12, отсутствие динамики — у 5 и 4 соответственно. При лечении НПВП отмечалось улучшение состояния у 18 и 16 больных, значительное улучшение – у 9 и 12 и отсутствие динамики – у 3 и 2. Отрицательного эффекта лечения в обеих группах не выявлено. Лечение ППС с помощью АФ эффективно и сопровождается уменьшением боли, увеличением объема движений, нормализацией психического и соматического статуса больных.

Ключевые слова: периартрит плечевого сустава, артрофун, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, сверхмалые дозы, фактор некроза опухоли-а.

Разнообразие и частота различных форм периартритов плечевого сустава (ППС) связано с особенностями развитого околоуставного аппарата плечевого сустава, осуществляющего самые различные движения, которые обеспечивают мобильные функции руки и являются максимальными в сравнении с другими суставами человека. ППС встречается более чем у 10% больных, посещающих артролога или ревматолога. В основном, это работающие люди в возрасте 40-65 лет. Заболевание одинаково поражает как мужчин, так и женщин [1,3].

Причины развития различных вариантов ППС до конца не ясны. Факторами риска могут быть прямая и непрямая травма, хроническая микротравматизация структур плеча. Нередко заболевание возникает после физических нагрузок по работе или занятий спортом, когда пациент длительно выполняет однотипные движения в плечевом суставе. Причиной ППС могут быть врожденные дефекты строения сустава и связочно-мышечного аппарата, такие, как слабость ротаторов плеча и нарушение центровки головки плечевой кости в суставе. В патогенезе ППС важную роль играет воспаление на фоне дегенеративно-дистрофических изменений структур плеча. Нарушения метаболических, нейротрофических и до конца ещё не изученных иммунных механизмов лежат в основе ППС. Отмечена связь между поражением внутренних органов и ППС. В основе ППС могут играть определенную роль острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, поражения легких и плевры, патология желчного пузыря и другие заболевания внутренних органов [1,3,4].

Для уточнения характера поражений при ППС необходимо оценивать локализацию и характер боли, особенно её появление при различных движениях в плече. Клинически значимы при ППС заведение кисти за спину, дугообразное отведение и подъём руки вверх во фронтальной плоскости, резистивные активные движения (т.е. движения через сопротивление). При возникновении болей при данных движениях можно судить о поражении подлопаточной, надостной, подостной, подлопаточной и малой круглой мышц, которые формируют манжету ротаторов плеча. Для поражения манжеты ротаторов иногда достаточно незначительной травмы. Резкий взмах рукой на фоне имеющихся дегенеративных изменений мышц и их сухожилий может привести к разрывам манжеты с резким болевым синдромом. Умеренные боли, которые возникают по прошествии некоторого времени после травмы, при сохранении движений говорят о частичном надрыве. При поражении манжеты ротаторов отмечается диссоциация между ограничением активных движений и сохранением пассивных [1,2].

Сложен в диагностическом плане, а также в лечении и прогнозе капсулит. Он характеризуется изолированным поражением фиброзной части суставной капсулы, сопровождается её избыточным утолщением, натяжением, стягиванием и уменьшением объема полости сустава. Заболевание, как правило, одностороннее, возникает чаще у женщин среднего возраста после перенесенных травм, переломов, инфарктов. Боль сопровождается ограничением как активных, так и пассивных движений в суставе во всех направлениях. Данное состояние укладывается в понятие “замороженное плечо” с достаточно серьезным прогнозом. Некоторые авторы относят к ППС альгодистрофический синдром «плечо-кость», описанный в 1947 г. О. Steinbrocker. Заболевание характеризуется резкой каузалгией и выраженными вазомоторными и нейродистро-

фическими изменениями в кисти (диффузный холодный отёк, цианоз, атрофия мышц, остеопороз) [1,3].

Длительность ППС зависит от клинических вариантов. Заболевание протекает от нескольких недель до хронического на протяжении многих лет перманентного или рецидивирующего течения с сомнительным прогнозом. ППС может начинаться медленно и постепенно прогрессировать в течение нескольких лет. С другой стороны, заболевание может быть быстро прогрессирующим с ранними нарушениями функции сустава, дистрофией сухожильно-связочного аппарата и гипотрофией мышц. Длительное течение процесса является причиной и следствием частого двустороннего поражения плечевых суставов. Одной из причин поражения второго сустава является его механическая перегрузка при компенсаторном выполнении функций за оба сустава [1,3].

Акценты лечения

Неясность этиологических факторов поражения околоуставного аппарата при ППС, сложность патоморфологических, нейротрофических и иммуновоспалительных расстройств затрудняют выбор препаратов при возможно длительных сроках лечения данного заболевания. При подходе к лечению ППС автор основывался на нескольких положениях.

1. При ППС преобладают процессы воспалительного характера, что многократно подтверждено *ex juvantibus* нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и локальной стероидной терапией.

2. Сложность и многоступенчатость воспалительного процесса осложняется включением иммунного компонента, деструкцией ткани, хронизацией воспаления и устойчивостью к лекарственной терапии.

3. Применение НПВП при ППС обосновано, но из-за обилия нозологических форм, входящих в состав ППС, сроки приема НПВП не ясны, а длительный прием НПВП чреват многочисленными осложнениями.

4. Локальная стероидная терапия чревата осложнениями: остеопороз, инфицирование и др.

5. В лечении ППС желательнее использовать противовоспалительный препарат в сверхмалых дозах (СМД) активного вещества, что позволит длительно применять его с минимальными побочными действиями.

Для лечения ППС был выбран артрофун (АФ) – препарат, содержащий в СМД антитела к фактору некроза опухоли-а (ФНО-а), который по современным данным лежит в основе цитокинового каскада развития воспаления. Введение ингибиторов ФНО-а в клиническую практику является одним из крупных достижений современной медицинской науки и практики.

Антитела в СМД обладают рядом уникальных свойств. Введение в организм СМД антител к эндогенным регуляторам физиологических функций (гормоны, цитокины, мембранные белки и др.) не блокируют функциональную активность молекул, к которым они выработаны, а модифицируют их эффекты. Антитела к эндогенным регуляторам физиологических функций в СМД специфически воздействуют на активность именно тех молекул, к которым они выработаны. В частности, СМД антител к ФНО-а модифицируют активность именно ФНО-а и функционально сопряженных с ним молекул, оказывая выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие [5].

АФ обладает высокой специфичностью, которая обеспечивает селективное воздействие на определенные зве-

ня иммунопатогенеза, в минимальной степени затрагивая нормальные механизмы функционирования иммунной системы, что позволяет существенно снизить риск “генерализованной” иммуносупрессии, которая характерна для многих лекарственных средств, в первую очередь глюкокортикоидов и цитостатиков. Противовоспалительное действие сверхмалых доз антител к ФНО-а было продемонстрировано на моделях иммунного воспаления, что сопровождалось торможением экспрессии интерлейкина-1 и других провоспалительных цитокинов и увеличением концентрации противовоспалительных цитокинов [5]. АФ хорошо зарекомендовал себя в лечении остеоартроза и ревматоидного артрита.

Назначая АФ для лечения ППС, автор ожидал уменьшить воспаление, избежать переход в хроническое воспаление, осуществить длительную терапию с профилактикой фиброза, склероза, дистрофии, дегенерации параартикулярных структур, уменьшить сопутствующую терапию и минимизировать побочные действия. У части больных АФ назначался, когда другие методы лечения ППС эффекта не давали.

Материалы и методы

Было проведено открытое рандомизированное исследование по клинической эффективности и переносимости терапии ППС АФ (основная группа – 30 больных), в сравнении с терапией НПВП (контрольная группа – 30 больных). В основную группу вошли 12 мужчин, 18 женщин, среднего возраста 59,4±8,9 лет и давностью заболевания 6,5±3,8 лет. Контрольную группу составили 11 мужчин, 19 женщин, среднего возраста 58,3±9,6 лет, и давностью болезни 5,1±4,1 лет. ППС у многих пациентов был представлен сочетанной патологией (табл. 1). В основной группе АФ получали 2 пациента с язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта (которым НПВП применять было нежелательно) и 1 пациентка с мастэктомией в анамнезе по поводу онкологии молочной железы (табл. 2).

Таблица 1. Клинические формы периартрита плечевого сустава у больных основной и контрольной групп

Нозологические формы	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Теномиозит надостной мышцы	17	19
Теномиозит подлопаточной мышцы	8	9
Субакромиальный бурсит	5	6
Синдром «плечо-кисть»	4	2
Капсулит	5	3
Артроз акромиально-ключичного сустава	12	11
Сочетанная патология	16	13

Таблица 2. Сопутствующая патология у больных периартритом плечевого сустава основной и контрольной групп

Сопутствующая патология	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Сердечно-сосудистая патология	18	17
Атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия	8	9
Патология гепато-билиарной системы	8	8
Хронические болезни почек, в том числе МКБ	4	3
Сахарный диабет	4	2
Аллергические реакции в анамнезе	9	6
Онкологическое заболевание	1	0
Хронический гастрит	12	5
Язвенная болезнь ЖКТ	2	0

В основной группе у 12 больных предварительная терапия не проводилась, у 18 больных до начала лечения АФ использовались НПВП, локальные инъекции стероидов с новокаином, аппликационная терапия, физиолечение, которые не давали эффекта или вызывали незначительную положительную динамику. В контрольной группе у 14 больных предварительная терапия не проводилась, у 16 больных до начала лечения НПВП использовались аппликационная терапия, физиолечение, локальные инъекции стероидов с новокаином без четкой положительной динамики. На фоне лечения как АФ, так и НПВП другая терапия не проводилась, кроме рекомендаций по режиму.

Лечение АФ проводилось по 1 таблетке 8 раз в день 3 месяца; при улучшении состояния дозировка снижалась до 4 таблеток в день. При невозможности принимать лекарство кратностью 8 раз в день часть пациентов принимала АФ по 2 таблетки 4 раза в день. Больные контрольной группы принимали преимущественно диклофенак в дозе 100 мг в день. При наличии факторов риска развития побочных действий НПВП использовались селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, в дозировках, соответствующих приему 100 мг диклофенака. Часть больных контрольной группы применяли омега-3. Терапия АФ и НПВП не применялась у беременных и кормящих матерей.

Больным основной и контрольной групп проводилось обследование в день начала лечения, через 2 недели, через 1 и 3 месяца терапии, которое включало общий и локальный осмотр, оценку частоты сердечных сокращений, АД, веса, роста пациента. Оценивались выраженность боли в покое и при движении (по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале - ВАШ), амплитуда активных движений в плечевом суставе в угловых градусах. В аналогичные сроки пациентом определялись эффективность и переносимость принимаемого препарата, а также общее состояние, которое оценивалось отдельно врачом и пациентом.

Обследование плечевого сустава включало рентгенографию, УЗИ сустава, магнитно-резонансную томографию (по показаниям). Всем больным до начала и в конце лечения выполнялись анализы крови общеклинический и биохимический на содержание глюкозы, общего белка, трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина, общий анализ мочи, ЭКГ. Статистическая обработка выполнялась с помощью t-критерия Стьюдента. Значимыми считались различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение

На фоне лечения как АФ, так и НПВП у значительного большинства пациентов улучшилось самочувствие, что выразилось в повышении настроения, уменьшении раздражительности и нормализации сна, прежде всего за счет уменьшения приступов ночных болей.

Уменьшение боли в плечевом суставе у больных обеих групп представлено рисунками 1 и 2, на которых видно, что как при приеме АФ, так и при приеме НПВП, боль постепенно уменьшается в обеих группах. Примечательно, что на фоне лечения АФ преимущественно уменьшалась боль при движении, уменьшение которой к 3 месяцу достигло достоверных результатов (p<0,01).

Рисунок 1. Изменение боли в плечевом суставе у больных периартритом плечевого сустава, получавших лечение артрофоном (основная группа) (по ВАШ в мм): 1 – начало лечения, 2 – через 2 недели, 3 – через 1 месяц, 4 – через 3 месяца

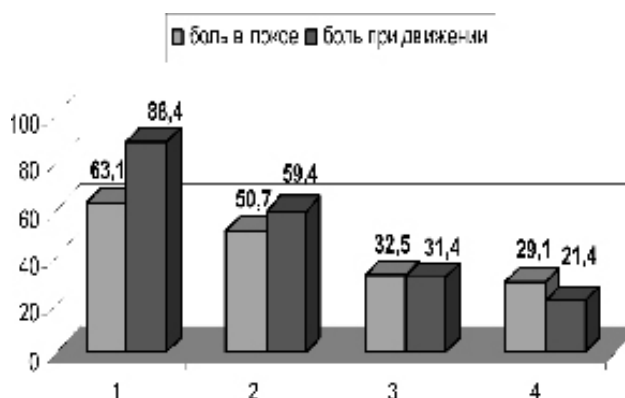
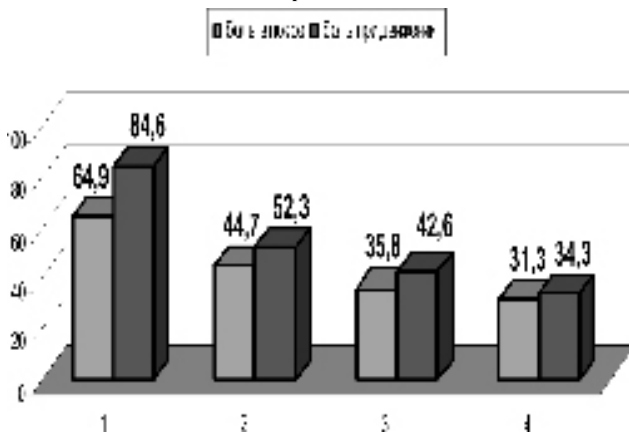
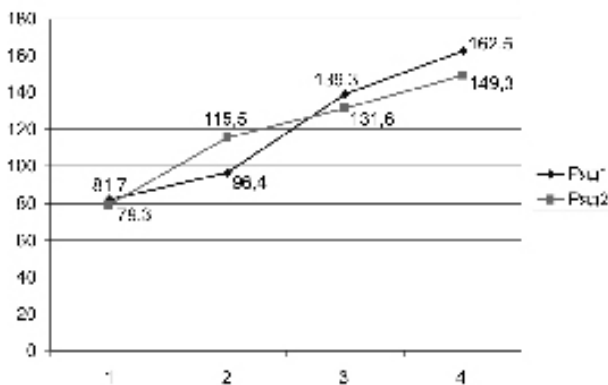


Рисунок 2. Изменение боли в плечевом суставе у больных периартритом плечевого сустава, получавших лечение НПВП (контрольная группа) (по ВАШ в мм): 1 – начало лечения, 2 – через 2 недели, 3 – через 1 месяц, 4 – через 3 месяца



Амплитуда подъема руки в плечевом суставе в угловых градусах на фоне лечения представлен на рисунке 3. Из него видно, что к концу третьего месяца отмечается большее и достоверное ($p < 0,01$) увеличение объема движения в руке при лечении АФ.

Рисунок 3. Амплитуда движений в плечевом суставе (в угловых градусах) на фоне лечения АФ (основная группа) и НПВП (контрольная группа): 1 – начало лечения, 2 – через 2 недели, 3 – через 1 месяц, 4 – через 3 месяца



По окончании лечения АФ значительное улучшение состояния отмечено у 15/14 больных (оценка врачом/оценка пациентом), улучшение у 10/12, отсутствие динамики у 5/4. При лечении НПВП преимущественно отмечалось улучшение состояния у 18/16 больных, значительное улучшение отмечено у 9/12 и отсутствие динамики у 3/2. Отрицательная динамика от лечения в обеих группах не выявлена.

Лечебную эффективность АФ как очень хорошую расценили 7 пациентов, как хорошую - 9, как удовлетворитель-

ную - 11 и как плохую - 3 пациента. Лечебную эффективность НПВП как очень хорошую расценили 8 пациентов, как хорошую - 13, как удовлетворительную - 6 и как плохую - 3 пациента. Переносимость АФ как очень хорошую отметили 17 пациентов, как хорошую - 10 пациентов, как удовлетворительную - 3 пациента. Переносимость АФ как плохую и очень плохую не отметил никто. Переносимость НПВП как очень хорошую отметили 8 пациентов, как хорошую - 11, как удовлетворительную - 7, как плохую - 2 и как очень плохую - 2 пациента.

При лечении АФ 1 больной отметил обострение болей в плече с начала лечения в течение 2 недель; 1 больной с артериальной гипертензией отмечал повышение артериального давления, не требовавшего дополнительной медикаментозной коррекции, и не связывал его повышение с приемом АФ. У 1 больной были явления диспепсии в течение 1 недели приема АФ, прошедшие самостоятельно и также не связываемые пациенткой с приемом АФ. Других случаев осложнений и ухудшения течения заболевания на фоне терапии АФ не было. При лечении НПВП у 4 больных с артериальной гипертензией повысилось артериальное давление, что потребовало дополнительной медикаментозной коррекции, а у 5 больных отмечалась диспепсия от 1 недели до конца срока приема НПВП с клиникой гастрита у 3 пациентов, у которых НПВП были отменены.

Показатели общего анализа и биохимических констант крови существенно не менялись при лечении. Также не отмечено существенных изменений показателей общего анализа мочи. Значимых отклонений ЭКГ в процессе лечения в обеих группах не выявлено.

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

1. Лечение периартритов плечевого сустава АФ эффективно, и проявляется снижением боли, увеличением движений, нормализацией психического и соматического статуса.

2. Побочных действий и осложнений, повлекших отмену АФ, не отмечено; в то время как в контрольной группе у 3 пациентов с развившейся клиникой гастрита (10%) НПВП были отменены.

3. АФ является препаратом выбора при наличии противопоказаний к приему НПВП, а также при неэффективности других методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленький А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прощание с термином: от приблизительности - к конкретным нозологическим формам // Consilium medicum. - 2004. - Т. 6. - №2. - С. 15-20
- Дозрты М., Дозрты Дж. Клиническая диагностика болезней суставов / Пер. с англ. А.Г. Матвейкова. - Мн.: Тивали, 1993. - С. 63-74.
- Зулкарнеев Р.А. "Болезненное плечо", плечелопаточный периартрит и синдром "плечо-кость". Казань: изд-во Казанского ун-ва, 1979. - 310 с.
- Почелуйко С.В., Миронов С.П., Ломтатидзе Е.Ш., Соломин М.Ю. Патогенетические и биомеханические аспекты в диагностике и лечении плечелопаточного болевого синдрома // Материалы 3-й Международной конф. по восстановительной медицине (реабилитологии). - М.: Златограф, 2000. - С. 124.
- Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. - М.: Издательство РАМН, 2005.

TREATMENT VARIANTS OF THE COURSE PERIARTHRITIS OF THE SHOULDER JOINT BY MICRODOSES OF ANTIBODIES TUMOR NECROSIS FACTOR-A.

N.A. Khitrov

(Polyclinic Central Medical Hospital of Government Medical Center of Russia, Moscow)

To compare efficacy of shoulder joint periartthritis (SJP) treatment with artrofoon vs non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) was the purpose of the research. SJP patients of the study group (12 males, 18 females, mean age $59,4 \pm 8,9$ years, the disease duration $6,5 \pm 3,8$ years) received artrofoon (1 tablet 8 times a day for 3 months, in improvement of the condition the dose was reduced to 4 tablets a day). Patients of the control group (11 males, 19 females, mean age $58,3 \pm 9,6$ years, the disease duration $5,1 \pm 4,1$ years) were given NSAID (primarily diclofenac in a dose 100 mg/day with subsequent dose reduction in improvement). All the patients were examined, on the day of the treatment start, 2 weeks, 1 and 3 months later. The examination protocol included general examination, measurement of blood pressure, body mass, height, pain at rest and exercise, motility of the shoulder joint, subjective and objective efficacy and tolerance of the drugs. Total blood count, biochemical blood analysis, urine test, ECG, x-ray, ultrasound investigation of the joint were performed before and after therapy. The majority of the patients from both groups experienced nocturnal pain relief, artrofoon relived and also pain at the joint

movement. Significant objective and subjective responses were registered in 15 and 14, partial response — in 10 and 12 patients of the study group, respectively, no response — in 5 and 4 patients, respectively. In the controls, the higher degree of the response was in 9 and 12, 18 and 16, 3 and 2 patients, respectively. Negative effects of the treatments were not seen. Conclusion. SJP treatment with artrofoon is effective. It relieves pain, improves motility of the joint, normalizes mental and somatic status of the patients.

© НЕМЦОВ Б.Ф., ВЯЗНИКОВА О.А. – 2007

КИСЛОТООБРАЗУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Б.Ф.Немцов, О.А.Вязникова

(Кировская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.В. Шешунов,
кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Б.Ф. Немцов)

Резюме. У 40 больных с определённым РА, проводилось исследование функционального состояния желудка и их связи с клиническими особенностями болезни, проводимой терапией и наличием хеликобактерной инфекции. Кислотообразующую функцию изучали методом 24-часовой рН-метрии Гастроскан-24 (Россия, Фрязино) до и после приема ингибиторов протонной помпы. При этом была выявлена высокая частота нарушений кислотопродуцирующей функции желудка у больных РА. При этом не было обнаружено достоверных различий кислотопродуцирующей функции желудка в зависимости от хеликобактерной инфекции и стероидозависимости. Выявлена достоверная ассоциация повышения внутрижелудочной кислотности у пациентов мужского пола, а так же у больных РА с эрозивно-воспалительными изменениями слизистой, удлинение времени закисления было у пациентов с хеликобактериозом, без стероидозависимости с эндоскопическими изменениями слизистой с высокими титрами РФ и с более молодым возрастом больных РА. Прием ИПП приводил к нормализации показателей интрагастральной кислотности у больных РА. Результаты проведенного исследования указывают на высокую частоту и актуальность своевременной диагностики и лечения патологии со стороны верхних отделов ЖКТ у больных РА.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, 24-часовая рН-метрия, хеликобактерная инфекция, кислотообразующая функция желудка, ингибиторы протонной помпы.

Диспептический синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявляется у 15-60% больных ревматоидным артритом [5, 3, 4]. Большой диапазон показателей зависит от целенаправленности и примененных методов исследования. Суточный рН-мониторинг позволяет определить характер функционального состояния желудка, а по динамике внутрижелудочного рН объективно оценить эффективность проводимой терапии и подобрать оптимальную дозу и частоту приема препаратов [6].

Цель исследования – оценить функциональное состояние желудка у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей болезни, характером проводимой терапией и наличием хеликобактерной инфекции.

Материал и методы

Исследование проводилось у 40 больных достоверным РА, средний возраст – $(50,17 \pm 9,6)$ лет, стаж болезни 7,8 лет. Большинство больных – 33 были серопозитивные по РФ, с III степенью активности – 38 (95%) и тяжелым течением РА – 22 (55,0%). Стероидозависимость выявлена у 18 больных. У 18 больных РА эндоскопически выявлена патология верхних отделов ЖКТ: дуоденит – у 8, бульбит – у 2 пациентов, язвенная болезнь 12-перстной кишки – у 7, язвенная болезнь желудка – у 1, эрозии желудка – у 1 и у 1 – эрозии 12-перстной кишки. Диспептический синдром наблюдался у 34 больных (85%). Из жалоб определялись боли в эпигастрии – у 32 человек, тяжесть в эпигастрии – у 31, тошнота и изжога – у 30, отрыжка у 27 пациентов. Изучение кислотообразующей функции желудка проводили определением 24-часовой интрагастральной кислотности с использованием прибора «Гастроскан-24» (Россия, Фрязино). Исследование рН у больных РА проводилось в динамике: первое – через 5 дней после отмены антисекреторных препаратов и через 5 дней приема антисекреторных препаратов. Уровень рН в базальный период для тела желудка в пределах от 1,6 до 2,0 рассматривали как нормоацидность, рН менее 1,5 – гиперацидность, рН от 2,1 до 6,0 – гипоацидность и рН свыше 6,0 – анацидность. Время закисления считали нормальным в пределах 360 минут. Статистическая обработка проводилась с использованием корреляционного анализа. Значимыми считались $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении интрагастральной кислотности у больных РА до приема антисекреторных препаратов нами были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1. Показатели базальной интрагастральной кислотности (в теле желудка) у больных РА (n=40)

Показатель	Количество наблюдений	Среднее значение
рН менее 1,5 ед.	36 (90%)	$0,822 \pm 0,375$
рН в диапазоне от 1,6 до 2,0 ед.	1 (2,5%)	$1,8 \pm 0,010$
рН в диапазоне от 2,1 до 6,0 ед.	3 (7,5%)	$3,8 \pm 0,000$

Как видно из таблицы 1, нормальная кислотопродукция (при рН в диапазоне от 1,6 до 2,0 ед.) была выявлена только у одного обследованного нами больного РА, гиперацидное состояние (при рН менее 1,5) было выявлено у 36 больных, гипоацидность (при рН в диапазоне от 2,1 до 6,0) наблюдалась у 3 пациентов и анацидное состояние (при рН свыше 6,0) нами не было выявлено. При проведении изучения связи клинических особенностей РА и интрагастральной кислотности были получены следующие результаты. (табл. 2)

Таблица 2. Клинические особенности РА и уровень минимальной интрагастральной кислотности (n=40)

Клинические особенности РА	Коэффициент корреляции, r	P
Возраст больных	0,503	<0,001
Длительность болезни	0,231	>0,05
Индекс тяжести (в баллах)	0,363	<0,05
Индекс активности (в баллах)	0,198	>0,05

Наблюдалась значимая прямая корреляция слабой степени выраженности между величиной минимальной интрагастральной кислотности (в единицах) и индексом тяжести РА ($r=0,363$; $p=0,022$). Мы выявили значимую прямую корреляцию средней степени выраженности

ти между величиной минимальной интрагастральной кислотности и возрастом обследованных нами больных ($r=0,503$; $p=0,0001$). При этом наблюдалась значимая обратная корреляция между длительностью времени закисления (в минутах) и возрастом больных РА ($r=-0,355$; $p=0,025$). При изучении связи показателя времени закисления в теле желудка и наличием РФ в сыворотке крови у больных РА нами была выявлена достоверная прямая корреляция слабой степени выраженности между длительностью времени закисления (в минутах) и серопозитивностью по РФ ($r=0,352$; $p=0,027$). Таким образом, удлинение времени закисления (в минутах) у больных РА было значимо связано с уровнем РФ в сыворотке крови и с более молодым возрастом больных РА. Корреляция длительности времени закисления (в минутах) со стадией заболевания, индексом активности и индексом тяжести РА отсутствовала, мы не выявили достоверных различий уровня интрагастральной кислотности у серопозитивных и серонегативных по РФ больных РА. Были выявлены достоверные различия периода времени с рН менее 1,5 ед. и времени закисления в обеих группах обследованных нами пациентов: период времени закисления был достоверно больше у больных с серопозитивным вариантом РА. Достоверные различия периода времени с рН от 1,6 до 2,0 ед. (нормащидность) у больных обеих групп нами обнаружены не были. Корреляция величины минимальной кислотности в теле желудка и титром РФ у больных РА также отсутствовала ($r=-0,291$; $p>0,05$). При исследовании связи показателей интрагастральной кислотности и пола больных РА мы получили следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3. Показатели интрагастральной кислотности и пол больных РА (n=40) (X±δ)

Показатель рН-граммы (тело желудка) (X±δ)	Мужчины (n=18)	Женщины (n=22)	p
Минимальное значение рН (ед.)	0,927±0,795	1,186±0,941	> 0,05
Время закисления (минуты)	621,7±478,8	362,2±329,1	= 0,05

Время закисления было значимо ($p=0,05$) больше у больных РА мужского пола и была выявлена тенденция к увеличению уровня минимальной кислотности у мужчин, страдающих РА. Таким образом, повышение величины минимальной кислотности у больных РА было значимо связано с такими показателями, как увеличение возраста больных РА и индекса тяжести РА. Отсутствовала корреляция уровня минимального рН в теле желудка со стадией заболевания, индексом активности РА и серопозитивностью. Нами была отмечена тенденция к увеличению уровня минимального значения рН и удлинению времени закисления в теле желудка в средней возрастной группе в возрасте больных от 31 до 59 лет. Период времени с рН от 1,6 до 2,0 ед. (нормащидность) был более длительным у больных средней возрастной группы от 31 до 59 лет. Была выявлена тенденция к увеличению показателей интрагастральной кислотности у больных со среднетяжёлым и тяжёлым РА. В группе обследованных нами больных – 18 пациентов постоянно принимали ГКС. Мы исследовали связь секреции соляной кислоты и терапией ГКС и различными группами НПВС доз приёма антисекреторных препаратов. При этом не было получено различий величины кислотопродукции у больных со стероидозависимостью и без неё. Но была выявлена тенденция к увеличению периода времени с рН < 1,5 ед. и времени закисления у больных без стероидозависимости. Из 40 обследованных больных РА – 27 принимали селективные НПВС и 13 пациентов использовали группу неселективных НПВС. При оценке полученных результатов мы не получили достоверных различий величины кислотопродукции у больных РА, при-

мающих селективные и неселективные НПВС, хотя была выявлена тенденция к увеличению периода времени с рН от 1,6 до 2,0 ед. (нормащидность) у пациентов, принимающих препараты из группы селективных НПВС. Нами не получено также достоверных различий показателей интрагастральной кислотности у больных с хеликобактерной инфекцией и без неё. Хотя период времени с рН от 1,6 до 2,0 ед. (нормащидность) был больше у больных с хеликобактерной инфекцией. Также нами было выявлено удлинение времени закисления у больных с наличием хеликобактериоза. Нами также не было получено достоверной корреляции величины минимальной кислотности в теле желудка и титров АТ к НР ($r=-0,002$; $p>0,05$) и времени закисления в теле желудка и хеликобактерной инфекцией ($r=0,029$; $p>0,05$). Таким образом, уровень интрагастральной кислотности у больных РА не зависела от наличия НР. У 18 (52,9%) больных были выявлены эрозивно-воспалительные изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) при эндоскопическом исследовании. При этом различия кислотопродукции у больных с эрозивно-язвенными изменениями СОЖ и у пациентов без эндоскопических изменений СОЖ, отсутствовали. Отмечена тенденция к увеличению периода времени с рН менее 1,5 ед у больных с эрозивно-воспалительными изменениями СОЖ, а также данные пациенты имели более длительный период закисления, но диапазон времени с рН от 1,6 до 2,0 ед. (нормащидность) у больных РА с эрозивно-воспалительными изменениями СОЖ был более продолжительным, хотя достоверные различия его в обеих группах отсутствовали. Для изучения влияния антисекреторных препаратов на интрагастральную кислотность мы проводили сравнение показателей кислотопродукции желудка у больных РА за 5 дней до и после приёма антисекреторного препарата –ингибитора протонной помпы ИПП омепразола. Мы назначали омепрозол в дозе 20 мг/день при отсутствии клинических проявлений синдрома диспепсии и выявлении только функциональных нарушений по данным рН-метрии, омепрозол 20 мг – 2 раза в день получали пациенты при выявлении клинических и эндоскопических признаков поражения желудка и пищевода. При выявлении функциональных, клинических, эндоскопических признаков эрозивно-язвенного поражения и выявлении *Helicobacter pylori* – проводили эрадикационную терапию (омепрозол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день. Курс лечения – 10 дней). При изучении интрагастральной кислотности у больных РА после приёма антисекреторных препаратов ИПП нами были получены следующие результаты (табл. 4).

Как видно из таблицы, на фоне приёма омепразола

Таблица 4. Динамика базальной интрагастральной кислотности (в теле желудка) у больных РА при приеме ингибитора протонной помпы.

Показатель рН-граммы (тело желудка)	До приёма омепразола		После приёма омепразола	
	Количество наблюдений	Среднее значение	Количество наблюдений	Среднее значение
рН менее 1,5 ед.	36 (90%)	0,822±0,375	28 (70%)	1,079±0,388
рН в диапазоне от 1,6 до 2,0 ед.	1 (2,5%)	1,8±0,0	1 (2,5%)	1,9±0,0
рН в диапазоне от 2,1 до 6,0 ед.	3 (7,5%)	3,8±0,000	11 (27,5%)	3,182±0,856

при повторной рН - метрии число случаев нормальной кислотопродукции (при рН в диапазоне от 1,6 до 2,0 ед.) не изменилась. Частота гиперацидных состояний (при рН менее 1,5) уменьшилось на 20 %, а частота гипоацидности увеличилась почти в 4 раза. При изучении показателей рН-граммы у больных РА до и после антисекреторной терапии ИПП были получены следующие результаты (табл. 5).

Таблица 5. Динамика показателей pH-граммы у больных РА до и после антисекреторной терапии ИПП. (n=40)

Показатель pH-граммы (тело желудка)	До приёма ИПП	На фоне приёма ИПП	P1,2
Минимальное значение pH (ед.)	1,07±0,877	1,677±1,091	<0,001
Максимальное значение pH (ед.)	7,76±0,819	7,9±0,634	>0,05
Среднее значение pH (ед.)	4,318±1,352	5,61±0,754	<0,001
Время с pH < 1,5	284,4±308,3	24,84±57,16	<0,001
% времени с pH < 1,5	19,95±21,53	1,725±4,032	<0,001
Время с pH в диапазоне от 1,6 до 2,0	166,7 ± 148,1	37,29 ± 72,15	<0,001
% времени с pH в диапазоне от 1,6 до 2,0	12,27 ± 10,99	2,575 ± 4,997	<0,001
Время закисления (минуты)	479,0 ± 418,8	61,39 ± 98,72	<0,001

Приём ИПП способствовал значительному снижению интрагастральной кислотности и увеличению времени нормацидности (при pH от 1,6 до 2,0 ед), а также значительно уменьшал период времени закисления до уровня нормальных показателей, что соответствует результатам исследований полученных другими авторами (таб. 4).

Таким образом, нами была выявлена высокая частота нарушений кислотопродуцирующей функции желудка у больных РА имеющих синдром диспепсии, что соответствует данным литературы [4,7]. При этом мы не обнаружили достоверных различий кислотопродуцирующей функции желудка в зависимости от хеликобактерной инфекции и стероидозависимости, что указывает на недоказанность данного фактора риска в развитии гастропатий у больных РА [4.]. Выявлена значимая ассоциация повышения

внутрижелудочной кислотности у пациентов мужского пола. Нами была выявлена тенденция к увеличению кислотопродукции у больных РА, предъявляющих жалобы со стороны верхних отделов ЖКТ и у пациентов с эрозивно-воспалительными изменениями СОЖ, а также удлинение времени закисления у пациентов с хеликобактериозом, без стероидозависимости с эндоскопическими изменениями СОЖ, а так же с уровнем РФ в сыворотке крови и с более молодым возрастом больных РА. Прием ИПП приводит к нормализации или улучшению показателей интрагастральной кислотности у больных РА с диспепсией и эрозивно-воспалительными изменениями верхних отделов ЖКТ, что согласуется с принципами терапии основных кислотозависимых состояний [2]. Результаты проведенного исследования указывают на высокую частоту и актуальность своевременной диагностики и лечения патологии со стороны верхних отделов ЖКТ у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтапова Н.В. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастропатий у больных ревматоидным артритом на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов. Автореф. дис. к.м.н. – М. 2000. – 22 с.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии. // Болезни органов пищеварения. – 2001. Т. 3 №1. – С. 3-6.
3. Каратеев А.Е., В.А. Насонова, Муравьев Ю.В. Оценка влияния глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта у больных с ревматическими заболеваниями // Тер. арх. – 1999, №2. – С. 26-30.
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Неязвенная диспепсия, ассоциированная с приёмом НПВП: возможность применения антацидных препаратов. Научно-практическая ревматология, №2. – 2003. – С.28-30
5. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клини. мед. – 2003. №3-4. С. 4-9
6. Яковенко А.В. pH-метрия в клинической практике. Учебно-методическое пособие. – М. 2001. – 35 с.
7. Brun J., Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 110. – P. 12-13.

ACID-FORMING FUNCTION OF A STOMACH IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.F. Nemtsov, O.A. Vjaznikova
(Kirov State Medical Academy, Russia)

In 40 patients with reliable RA there has been conducted the investigations of acid-forming function of stomach and the relation with clinical features of the disease, the therapy conducted and the presence of helicobacter infection. Acid-forming function was studied by the method of 24-hour pH-metry. There has been shown the higher frequency of disturbances of acid-producing function of stomach in the patients with RA. The results of investigation showed the high frequency and actuality of timely diagnostics and pathology treatment on the part of higher sections of gastrointestinal tract in the patients with rheumatoid arthritis.

© КОЧЕРОВА Т.Ю., ОТТЕВА Э.Н. – 2007

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ИНДЕКС АКТИВНОСТИ

Т.Ю. Кочерова, Э.Н. Оттева

(ГУЗ Хабаровская краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева,
гл. врач – С.С. Пудовиков, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения,
г. Хабаровск, ректор – д.м.н., проф. С.Ш. Сулейманов)

Резюме. С целью оценки активности ревматической полимиалгии (РП) по упрощенному индексу активности (ИАРП) на базе ревматологического отделения ККБ № 1 пролечено 76 больных с достоверным диагнозом РП, изучена клиническая картина и дана оценка активности болезни по ИАР, а также определено влияние глюкокортикоидов на показатели индекса. У всех больных с достоверным диагнозом РП при поступлении наблюдался высокий индекс активности заболевания (32,8 ± 0,8). Через 3 недели ИАРП на фоне глюкокортикостероидами терапии достоверно снижался. Частота развития рецидивов РП коррелировала с отсутствием ремиссии РП при снижении доз преднизолона. Заключение: таким образом, зная клинику и течение РП, несложно поставить диагноз данного заболевания, однако для адекватного ведения больных необходимо оценивать степень активности болезни, во время мониторинга, при снижении дозы и отмене преднизолона.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, диагностические критерии, индекс активности ревматической полимиалгии, рецидивы, ремиссия.

По современным представлениям ревматическая полимиалгия (РП) является симптомокомплексом, развивающимся у лиц пожилого или старческого возраста. Выделение диагноза РП среди других дегенеративных и воспалительных заболеваний пожилых является очень важным, т.к. основным эффективным средством лечения являются глюкокортикоиды (ГК) [4, 8, 9, 11].

Клиническая картина РП уникальна и своеобразна – развивается в пожилом возрасте, имеет остро развивающийся болевой синдром с вовлечением мышц плечевого, тазового пояса, шеи, носящий симметричный характер, а также сопровождается значительным подъёмом уровня СОЭ и имеет яркий эффект при назначении малых доз преднизолона (ГК). Несмотря на это, поставить диагноз РП можно лишь, зная об этом заболевании. По словам Н.В. Бунчука, «врач, однажды правильно поставивший диагноз, вряд ли ошибётся в следующий раз». Ошибочная диагностика в течение первых месяцев болезни ведёт к поздней постановке диагноза и несвоевременному назначению адекватной терапии и худшему прогнозу [1, 2, 3, 4, 8, 9].

В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о выработке оптимальных и надёжных критериев РП. В июне 2001 года в Праге проходил Европейский конгресс ревматологов, на котором обсуждались вопросы разработки единых критериев РП, ранней диагностики заболевания, признаков достижения ремиссии [8, 10, 11].

До сих пор не было ясности в оценке показателей эффективности проводимой терапии и мониторинга. Считается, что для оценки активности РП можно опираться на следующие клинические и серологические показатели: болевой синдром по визуально – аналоговой шкале (ВАШ), утреннюю скованность, элевацию верхних конечностей, длительность ответа на стероиды, наличие головной боли, перемежающейся боли в области жевательных мышц, уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С – реактивного белка (СРБ), гемоглобин, сывороточное железо и а2-глобулин.

В декабре 2003 г. опубликовано исследование В. Ф. Leeb and Н. А. Bird, в котором был предложен расчет индекса активности РП. По данным авторов индекс легко вычисляется, является надёжным средством мониторинга активности болезни. [11, 12].

Критерии ответа основаны на суммировании пяти переменных величин (боль – ВАШ пациента и врача, уровень элевации верхних конечностей и длительность утренней скованности СРБ г/л или СОЭ мм/час). Индекс был разработан с помощью факторного анализа линейной регрессии в разные временные отрезки и затем сравнивался с помощью парных t – критериев. В результате проведённого исследования доказано, что уровень СОЭ или СРБ и утренняя скованность являются независимыми от боли показателями. Боль (по ВАШ исследователя) – это независимый от пациента показатель, а элевация верхних конечностей отражает функциональный статус больного, хотя и зависит от боли. Разработанный индекс позволил объективизировать мониторинг за РП, длительностью приема ГК.

Цель: оценить активность ревматической полимиалгии по упрощенному индексу активности (ИАРП).

Материал и методы

В основу работы положены данные клинико-лабораторного и инструментального обследования и лечения 76 пациентов с достоверным диагнозом ревматической полимиалгии, находившихся на лечении в ревматологическом отделении краевой клинической больницы № 1 г. Хабаровска с 1991 по 2005 годы. Группу составили 63 женщины (82,9 %) и 13 мужчин (17,1 %); средний возраст $66,2 \pm 1,0$ года (от 48 до 85 лет). Соотношение мужчин и женщин – 1: 4,8.

Длительность болезни до постановки диагноза колебалась от 1 до 96 месяцев, и в среднем составляла $7,5 \pm 1,0$ месяца (таб. 1).

Таблица 1. Характеристика больных ревматической полимиалгией за период 1991- 2005 г. (n=76)

Показатели	Значение
Мужчины, чел.	13 (17,1%)
Женщины, чел.	63 (82,9%)
Средний возраст больных, лет	$66,2 \pm 1,0$
Средняя продолжительность заболевания к моменту установления диагноза, мес.	$7,5 \pm 1,0$

Диагноз РП основывался на диагностических критериях Американской Ревматологической Ассоциации (ACR), предложенных Н. Bird (2001 г.) в модификации института ревматологии РАМН г. Москвы:

1. Возраст больного старше 50 лет;
2. Наличие болей в мышцах, по крайней мере, в двух из трёх следующих областей (шея, плечевой и тазовый пояс);
3. Двусторонняя локализация болей;
4. Преобладание указанной локализации болей в течение активной фазы болезни;
5. СОЭ более 35 мм/час (по Панченкову);
6. Отсутствие признаков ревматоидного артрита (критерии ACR);
7. Быстрый эффект малых доз преднизолона (не более 15 мг/сут).

Диагноз считался достоверным при наличии всех 7 приведённых критериев.

Болевой синдром оценивался по визуально – аналоговой шкале (ВАШ).

ВАШ – это отрезок прямой линии, расположенной горизонтально, длиной 100 мм, конечные точки которой обозначают противоположные крайности оцениваемого показателя. Начальная точка (0 мм) соответствует отсутствию боли, а конечная (100 мм) – невыносимым болевым ощущениям. Интенсивность болевого синдрома определялась как пациентом, так и врачом.

Длительность утренней скованности рассчитывалась от момента пробуждения, оценивалась самим больным, измерялась в минутах.

Мышечная сила определялась врачом по 5 бальной системе: 0 баллов – движений нет; 1 балл – напряжение мышц пациента; 2 балла – мышечная сила значительно снижена; 3 балла – умеренно снижена; 4 балла – хорошая и 5 баллов – нормальная мышечная сила.

Элевация верхних конечностей определялась с помощью угломера от 0° до 180° и подразделялась на четыре степени (0 – 3): 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, но $< 180^\circ$; 0 степень – пациент поднимает руки вверх до 180° .

Для оценки активности РП и мониторинга был использован упрощённый индекс активности болезни ИАРП или SDAI PMR (simplified disease activity index polymyalgia rheumatica), предложенный В. Ф. Leeb, Н. А. Bird [11]. Индекс активности рассчитывался следующим образом:

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

ИАРП рассчитывался при поступлении больного в стационар после уточнения диагноза, при выписке из отделения, и далее при повторных осмотрах больных или последующих госпитализациях.

Уровень ИАРП ниже 7 расценивался как показатель ремиссии, от 7 до 17 – средняя степень активности, а более 17- высокая степень активности.

Результаты и обсуждение

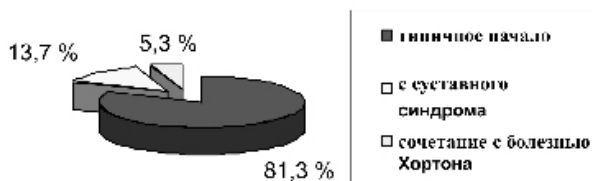
Заболевание РП у большинства пациентов (59,2 %) начиналось остро, на фоне относительного благополучия и отсутствия каких-либо тяжёлых фоновых заболеваний, сопровождалось лихорадкой до 38°, снижением массы тела на 5-10 кг в 55,3 %.

Таблица 2. Клинические признаки ревматической полимиалгии (n=76)

Признаки	Абс. значения	%
Снижение массы тела	42	55,3
Лихорадка	45	59,2
Дебют с миалгического синдрома	69	86,3
Дебют с суставного синдрома	11	13,7
Вовлечение шеи и плечевого пояса	42	55,3
Вовлечение плечевого и тазового пояса	29	38,2
Вовлечение шеи, плечевого и тазового пояса	11	14,5
СОЭ> 30 мм/час (по Панченкову)	68	89,5

Типичное начало заболевания с вовлечения мышц шеи, плечевого и тазового пояса наблюдалось у 69 человек (86,3 %).

Рисунок 1. Варианты дебюта РП



У 11 человек (13,7 %) заболевание дебютировало с суставного синдрома, причём у 3-х больных (3,8 %) дебют напоминал болезнь McCarty. Болезнь Хортона развивалась у 4-х человек, что составило 5,3 % (рис.1).

Миалгический синдром наблюдался у всех больных РП, развивался остро, быстро нарастал. В разгар заболевания интенсивные боли наблюдались в мышцах плечевого, тазового пояса, шеи, ягодицах, носили симметричный характер, в дистальных отделах конечностей болевой синдром отсутствовал. Вовлечение мышц плечевого пояса и шеи выявлено у 42 человек (52,5 %); плечевого и тазового пояса – 29 человек (36,3 %). Вовлечение всех трёх областей определялось у 11 человек (13,7 %).

Интенсивность болевого синдрома при оценке ВАШ пациентом составила 70,0 мм, по оценке врача ВАШ – 67,0 мм.

Утренняя скованность колебалась от 60 до 240 минут, средняя – 123,4 ± 5,1 минуты.

Таблица 3. Уровень элевации верхних конечностей, чел (%) (n=76)

Уровень элевации	1 балл	2 балла	3 балла
	13 (17,1 %)	47 (61,8 %)	16 (21,0 %)

У большинства пациентов уровень элевации верхних конечностей в среднем составил 2 балла и 3 балла (суммарно 82,2 %) У 16 больных отмечалась полная обездвиженность (табл. 3).

Суставной синдром отмечался у 32 больных (42,1 %). Это были преимущественно крупные суставы верхних и/или нижних конечностей (плечевых, коленных, лучезапястных). Наиболее часто в процесс вовлекались коленные и лучезапястные суставы (43,8 % и 25,0 %). Суставной синдром во всех случаях сочетался с миалгическим синдромом. Симметричное поражение суставов отмечалось у 8 больных (25,0 %).

У 8 пациентов (10,5 %) в динамике развивался серопозитивный ревматоидный артрит, в связи с чем больные в исследовании не вошли.

Изменение СОЭ наблюдалось у 99,5 % пациентов, уровень СОЭ колебался от 13 до 84 мм/час. В 89,5 % случаях (68 больных) превышал 30 мм/час. У 8 больных (10,5 %) уровень СОЭ оставался нормальным при типичной клинической картине.

У всех больных при поступлении наблюдался высокий индекс активности РП (ИАРП >17), средний уровень – 32,8 ± 0,8. На фоне проводимого лечения ГК через 3 недели клиническая симптоматика, а также ИАРП значительно снижались (таб. 4).

Таблица 4. Динамика миалгического синдрома и ИАРП, n=76

Показатели	При госпитализации (M ± σ)	При выписке (M ± σ)
ВАШ пациента (мм)	69,1 ± 15,2	32,9 ± 10,4*
ВАШ врача (мм)	66,1 ± 14,3	35,3 ± 10,0*
Утренняя скованность (мин.)	123,4 ± 44,8	64,9 ± 18,1*
Элевация в/конечностей (баллы)	2,0 ± 0,6	19,2 ± 8,1*
Мышечная сила (баллы)	1,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2**
Индекс активности	32,8 ± 0,8	18,7 ± 0,3**

Примечание: значимость * p < 0,05
** p < 0,01

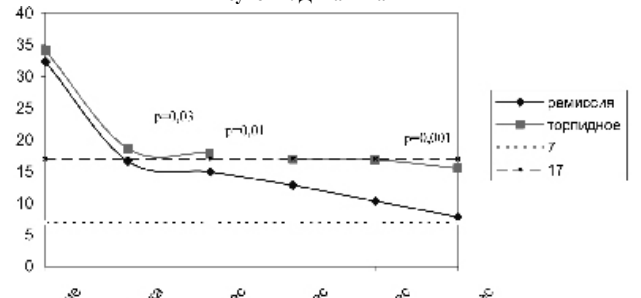
Как видно из таблицы, достоверно уменьшался болевой синдром (по оценке ВАШ пациента и врача), утренняя скованность и индекс активности. Однако при выписке ИАРП оставался повышенным и не достигал целевого уровня. При сравнении групп пациентов, в которых удалось отменить ГК (1 группа) и не удалось (2 группа) оказалось, что стероидно – зависимые формы РП (торпидное течение) развились при быстрой и неадекватной отмене ГК. Во 2 группе активность РП не достигала целевого уровня ни при выписке, ни во время мониторинга через 1- 2 -6 -12 месяцев (таб.5, рис. 2).

Таблица 5. Динамика индекса активности ревматической полимиалгии в течение года

	поступление	выписка из стационара	1 мес	3 мес.	6 мес.	12 мес.
1 группа (n=44)	32,3	16,6	14,9	12,8	10,3	7,8
2 группа (n=32)	34,1	18,6	17,9	16,9	16,8	15,5
значение p	0,29	0,032	0,01	0,001	0,001	0,001

Расчет коэффициента корреляции методом Спирмена выявил обратную корреляционную зависимость между частотой стероидно – зависимых форм РП и индексом активности (через 12 месяцев) (Rxy = -0,76, p<0,001), причем с увеличением времени сила связи достоверно нарастала (через 1 мес. Rxy = -0,28, через 3 мес. Rxy = -0,32, через 6 мес. Rxy = -0,57, через 12 мес. Rxy = 0,76).

Рисунок 2. Динамика ИАРП



Всем больным после выписки из стационара было рекомендовано продолжать терапию ГК не только до полного регресса миалгического синдрома, но и до нормализации уровня СОЭ. Пациентам, которым снижали преднизолон в медленном темпе при достижении целевого уровня ИАРП (< 7), удалось в последующем полностью отменить ГК. При анализе группы больных с торпидным течением РП и развитии стероидно-зависимых форм РП оказалось, что отмена ГК проводилась на фоне высокого ИАРП – более 7-17 ед. (корреляция $r = 0,76$).

Таким образом, РП имеет своеобразную клиническую картину. Учитывая пожилой возраст, наличие таких общевоспалительных симптомов, как похудание, анорексия, лихорадка, обездвиженность больного, наводит врачей на мысль об онкологическом заболевании, однако частота встречаемости онкологической патологии у больных РП не выше, чем в целом в популяции [1,4,10,14]. В нашем исследовании на 1 этапе у пациентов также исключался паранеопластический синдром.

Обязательным критерием при постановке диагноза РП является наличие миалгического синдрома с определенными характеристиками. Миалгический синдром может захватывать как три зоны, так и выявляться только в плечевом или тазовом поясе [3,4,6,8]. Частота встречаемости артрита по данным различных авторов составляет от 15 % до 69 %. Как правило, в процесс вовлекается небольшое число крупных и средних суставов, причём, симметричность поражения не обязательна. По данным James D. Singleton, артрит у больных РП носит преимущественно транзиторный характер и умеренно выражен. Е. Л. Насонов отмечает, что артрит обычно развивается в дебюте заболевания, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с ревматоидным артритом пожилых. В то же время воспаление суставов может присоединиться и через несколько недель после развития типичной клинической картины РП, но оно быстро проходит на фоне ГК терапии и в дальнейшем не рецидивирует [8]. У наших пациентов артрит наблюдался в 42,1 % случаях. В настоящее время считается, что высокий уровень СОЭ (> 30 мм/час) не является абсолютным для подтверждения диагноза РП [5, 6, 11, 13]. В нашем исследовании у 8 больных (10,5%) при типичной картине РП уровень СОЭ оставался нормальным.

Хотелось бы отметить о значимости последнего критерия РП – быстрый («dramatic» effect) ответ на низкие дозы стероидов (per os). Чувствительность данного критерия составляет 99 % (Прага, 2001) [11]. У наших пациентов в отдельных случаях эффект наступал через нескольких часов, у большинства – через 3 дня, у всех – к концу недели. Подобного эффекта мы не видим при лечении других ревматических заболеваний.

В стандарты оценки активности многих ревматических заболеваний входят индексы активности, что позволяет не только выделить отдельные субтипы, но и об-

активизировать мониторинг болезни [8]. Во всем мире активно используется индекс активности ревматоидного артрита (DAS – disease activity index for rheumatoid arthritis), отсутствие нормализации которого позволяет выделить рефрактерные формы ревматоидного артрита, что приводит в поискам новых методов лечения заболевания [13,14].

Внедрение в практику ИАРП позволяет объективно оценить активность заболевания и определить сроки начала отмены глюкокортикоидов. По данным ряда авторов, рецидивы РП развиваются у 20 % пациентов после полной отмены ГК [4, 9]. Как правило, рецидивы связаны с выбором неадекватных схем терапии. Рецидивы сопровождаются увеличением дозы ГК, что повышает риск осложнений ГК терапии у пожилых больных, имеющих различные коморбидные состояния.

Таким образом, проведенное нами клиническое исследование показало, что для оценки активности РП и оптимизации лечения необходимо определять активность заболевания, рассчитывая ИАРП. Снижение дозы преднизолона возможно только после достижения клинико-лабораторной ремиссии, что соответствует ИАРП ниже 7 у.ед. Это позволит исключить формирование торпидных ГК – зависимых форм и рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бунчук Н.В., Никитин С.С. Диагностика ревматической полимиалгии //Клиническая медицина. – 1986. – № 5. – С. 80-85.
2. Бунчук Н.В., Рыткова М.И. Клинические проявления ревматической полимиалгии //Тер. архив. – 1991. – № 4. – С. 106 – 109.
3. Бунчук Н.В. Ревматическая полимиалгия //Клиническая медицина. – 1993. – №1. – С. 61-71.
4. Бунчук Н.В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. – М., 1992. – 157 с.
5. Островский А.Б., Оттева Э.Н. Ревматическая полимиалгия //2 Всероссийский съезд ревматологов. – Тула, 1997. – С. 141.
6. Кочерова Т.Ю., Оттева Э.Н. Значимость диагностических критериев ревматической полимиалгии //Рос. ревмат. – № 5. – 1999. – С. 62.
7. Оттева Э.Н., Кочерова Т. Ю. с соавт. Клиническая картина и течение ревматической полимиалгии // Тезисы 4 съезда, Казань //Научно-практ. ревмат. – 2005. – №3. – С. 94.
8. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга. 1999. – с. 368-382
9. Насонов Е.Л., Голованова О.Е. Клинико-диагностические аспекты ревматической полимиалгии //Тер.архив, 1981. – № 11. – С. 21-24.
10. Barraclough D. Problems in the management of polymyalgia rheumatica and giant cell arthritis.//Proceedings. 9th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. APLAR 2000, Beijing, China, 2000. – P. 110.
11. Leeb B.F., Bird H.A. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. //Ann Rheum Dis. – 2004. – 63(10) – P. 1279-83.
12. Bird H. European diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica //Ann Rheum Dis. – 2001. – Vol. 60: (Suppl 1). – P. 1060-1063.
13. Smolen J. S., Breedveld F. C. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. //Rheumatology. – 2003. – Vol. 42: – P. 244-257.
14. Brian F. Mandell Polymyalgia rheumatica: clinical presentation is key to diagnosis and treatment. //Cleveland Clinic Journ. of medicin. – 2004. – Vol. 71(6) – P. 489.

RHEUMATIC POLYMALGIA: CLINICAL COURSE, INDEX OF ACTIVITY

T.U. Kocherova, E.N. Otteva
(Regional Clinical Hospital №1, Khabarovsk, Russia)

The purpose of the investigation was to estimate activity of rheumatic polymyalgia according to the simple index of activity. On the base of Rheumatologic department of clinical hospital №1 there were treated 76 patients with reliable diagnosis RP, the clinical course of disease was studied and the estimation of disease activity according to the activity index has been made, as well as the influence of glucocorticoids upon the disease activity was studied. The conclusion of the investigation was made: when clinical picture and course of RP is known, it is not difficult to put the diagnosis, but in order to treat a patient adequately, it is necessary to estimate the degree of disease activity during the monitoring, in decreasing the dose and abolition of prednisolone.

АНТИТЕЛА К ФЕРМЕНТАМ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ.

Л.Н. Шилова, И.А. Зборовская, И.П. Гонтарь

(Волгоградский государственный медицинский университет, ректор – акад. РАМН, д.м.н., проф. В.И. Петров, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. И.А. Зборовская, ГУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград, директор – акад. РАМН д.м.н., проф. А.Б. Зборовский).

Резюме. В работе, выполненной на 35 больных системной склеродермией (ССД) установлено, что при ССД выявляются антитела к аденозиндезаминазе (АДА), гуаниндезаминазе (ГДА). Продукция антител увеличивается с возрастом активности процесса, наличием более тяжелых форм течения заболевания, сопровождается снижением активности АДА и увеличением активности ГДА.

Ключевые слова: системная склеродермия, ферменты, активность, антитела, аденозиндезаминаза, гуаниндезаминаза.

Системная склеродермия (ССД) – полисиндромное прогрессирующее заболевание с характерными изменениями кожи, поражением опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта и почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза, аутоиммунные нарушения и патология сосудов по типу облитерирующего эндартериолита [2,3].

Существуют различные теории патогенеза ССД, основывающиеся на дисрегуляции иммунных реакций организма, наличии энзимных дефектов, метаболических нарушениях, но все они не дают полного представления о развитии данной патологии. В настоящее время известно, что пуриновый обмен, играющий важную роль в поддержании многих функций организма (участие в метаболизме нуклеиновых кислот, регуляции сосудистого тонуса, свертываемости крови и т.д.), также влияющий на состояние антиоксидантной системы, участвует в развитии и поддержании хронического ревматического воспаления, поэтому важно определить возможные причины нарушения функционирования пуринового метаболизма у больных с склеродермическим процессом.

В развитии клинических проявлений ССД большая роль принадлежит нарушениям микроциркуляции, приводящим к ишемии и гипоксии органов и тканей. Неизбежным последствием длительной тканевой гипоксии является перестройка метаболизма пуринов по катаболическому пути, а концентрация пуриновых метаболитов коррелирует со степенью тяжести ишемии [4]. Учитывая, что ССД – аутоиммунное заболевание, другой причиной нарушения пуринового обмена могут быть аутоантитела к ферментам этой системы. Известно, что влияние антител на энзимы – неоднозначно: с одной стороны возможно усиление их функции, с другой – полное или частичное угнетение. Одним из ведущих ферментов адениловой ветви пуринового метаболизма является аденозиндезаминаза (АДА, ЕС 3.5.4.4.), гуаниловой – гуаниндезаминаза (ГДА, ЕС 3.5.4.3). Изменение активности данных ферментов играет важную роль в организме, отражая нарушения иммунной системы, а также поражение некоторых органов и систем, например, увеличение активности ГДА при поражении печени [5].

Цель работы – выявление антител к АДА, ГДА в крови больных ССД в зависимости от разных клинических форм патологии.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 больных с достоверным диагнозом ССД, поставленном на основании критериев АРА и отечественной классификации болезни (Н.Гусева, 1975) и 30 практически здоровых лиц – доноров станции переливания крови, в возрасте от 25 до 47 лет, среди которых 17 женщин и 13 мужчин.

Среди обследованных больных ССД было 33 (94,3%) женщин и 2 (5,7%) – мужчин. Средний возраст больных

– $38 \pm 3,3$ г, продолжительность болезни – $14 \pm 2,6$ г. 24 (68,6%) из наблюдавшихся больных имели лимитированную форму болезни, 11 (31,4%) – диффузную. I степень активности установлена у 13 (37,1%), II – у 21 (60%), III – у 1 (2,9%) больных ССД.

Хроническое течение выявлено у 14 (40%) пациентов, подострое – у 20 (57,1%), острое – у 1 (2,9%). Больные с подострым и острым течением заболевания, II и III степенями активности в дальнейшем будут рассматриваться в одной группе, вследствие малого количества больных с острым течением и III ст. активности.

I стадия заболевания (начальная) диагностирована у 9 (25,7%) больных, II (генерализованная) – у 23 (65,7%), III (терминальная) – у 3 (8,6%).

В качестве антигена использовались коммерческие препараты АДА (Cat. №5043) и ГДА (Cat. №5752) производства «Sigma», США. Антитела к ГДА, АДА определяли в сыворотке крови больных по разработанной нами методике непрямого иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованных антигенных форм энзимов (И.П. Гонтарь, 2001). Иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в структуру полиакриламидного геля. Положительными считались результаты, превышающие 2 стандартных отклонения показателей, полученных при обследовании здоровых лиц. Для определения активности АДА в сыворотке крови использовалась методика R.G. Martinek (1963), ГДА – методика W.T. Saraway (1966). Все исследования проводились при поступлении и при выписке из стационара после завершения лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0», «Excel 5.0», «STATGRAPHICS 3.0». Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Здоровые лица. При исследовании сывороток здоровых лиц уровень антител к АДА составил $0,05 \pm 0,004$, к ГДА – $0,04 \pm 0,002$. Показатели, превышающие эти значения на величину 2 стандартных отклонений, были приняты за верхнюю границу нормы: для АТ к АДА – 0,094, к ГДА – 0,062. Общая активность АДА в группе здоровых лиц составила $8,5 \pm 0,2$ МЕ, ГДА – $1,16 \pm 0,2$ нмоль/мин/мл. Существенных различий уровня антител к энзимам в зависимости от пола, возраста – не выявлено.

Больные ССД при поступлении на стационарное лечение у больных ССД (группа в целом) наблюдалось незначительное снижение активности АДА ($8,3 \pm 0,4$, $p > 0,2$), причем отмечалась тенденция к более выраженному снижению активности по мере нарастания активности процесса (см. табл. 1). У больных ССД (группа в целом) антитела к АДА выявлены у 13 больных (37,14%). Активность ГДА в крови больных ССД (группа в целом) значительно отличалась от здоровых лиц и составила $1,83 \pm 0,02$ нмоль/мин/

мл, причем при минимальной активности практически не отличалась от здоровых и значимо увеличивалась по мере возрастания активности патологического процесса (табл.1). Антитела к ГДА обнаружены у 12 больных ССД (34,3%).

Таблица 1. Показатели активности АДА, ГДА и содержание антител к ферментам в сыворотке крови здоровых лиц и больных ССД в зависимости от активности процесса.

Контингент	N	Статист. показатели	Активность АДА	Антитела к АДА	Активность ГДА	Антитела к ГДА
Здоровые	30	M σ m	8,5 1,1 0,2	0,05 0,022 0,004	1,16 1,1 0,2	0,04 0,011 0,002
Больные ССД, I степень активности	13	M σ m	10,9 1,9 0,54	0,08 0,032 0,009	1,2 0,58 0,16	0,06 0,018 0,005
Больные ССД, II-III степень активности	22	M σ m	5,64 1,08 0,23	0,174 0,056 0,012	1,8 0,38 0,08	0,19 0,094 0,02

При анализе группы больных ССД, в крови которых обнаружены высокие уровни антител к АДА (13 человек-37,14%), получено значимое снижение активности ферментов ($p < 0,005$), в то время как в крови больных с низким содержанием антител – значимого снижения активности энзимов не было.

В группе больных ССД с высоким уровнем антител к ГДА (12 чел. – 34,3%), получено значимо более высокие значения активности фермента ($p < 0,004$).

В группе больных ССД с разным характером течения болезни нами выявлены значимо более высокие уровни антител к ферментам по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$), при подостром и остром течении процесса ($p < 0,005$), по сравнению с хроническим. Активность АДА значимо снижалась, а ГДА повышалась при подостром течении процесса ($p < 0,002$). Высокие уровни антител к АДА обнаружены у 3 (21,4%), к ГДА у 2 (14,3%) больных с хроническим течением и у 10 (47,6%) – с подострым.

Итак, можно предположить, что антитела к АДА вызывают, вероятно, угнетение фермента, может быть за счет блокирования активного центра, а антитела к ГДА, наоборот, увеличение активности энзима. Усиление активности может быть обусловлено конформационными изменениями структуры энзима, затрагивающими его активный центр, а также наличием ферментативной активности у вновь появившихся циркулирующих иммунных комплексов (АГ+АТ), о чем свидетельствуют и данные литературы (1). Первоначальное усиление активности АДА при I ст. активности может быть связано, также с активизацией метаболических процессов в начале болезни и менее выраженными иммунными сдвигами при минимальной активности процесса.

Таким образом, в крови больных с системной склеродермией выявляются антитела к АДА, ГДА, продукция которых увеличивается с возрастанием активности процесса, наличием более тяжелых форм течения заболевания и сопровождается со снижением активности АДА и увеличением ГДА. Следовательно, одной из причин изменения функционирования пуринового обмена, вероятно, могут явиться аутоантитела к энзимам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азаренок К.С., Генералов И.И. // Тер. архив. – 1990. – № 5. – с. 149 – 153.
2. Гусева Н.Г. // Системная склеродермия и склеродермическая группа болезней. // РМЖ. – 2000. – Том 8. – №9.
3. Малахов А.Б., Давтян В.Г., Геппе Н.А., Осминина М.К. // Системная склеродермия: современные аспекты проблемы // Consilium medicum. – 2006. – Том 8. – №2. – с.
4. Рябов Г.А., Ладыгин С.С., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. // Оценка гипоксии по метаболизму пуриновых соединений. Вестник Академии мед. Наук СССР – №7. – с. 3-7
5. Matsunaga, H; Honda, H; Kubo, K, et al. // Clinical value of the determination of serum guanase activity in patients with chronic hepatitis type C // J-Med-Invest. – 2003. – Vol. 50(1-2). – P. 64-71.

ANTIBODIES TO ENZYMES OF THE PURIN METABOLISM IN SYSTEMIC SCLEROSIS

L.N. Shilova, I.A. Zborovskaya, I.P. Gontar
(Volograd State Medical University, Russia)

In the work executed on 35 patients with systemic sclerosis (SS) it is established, that at SS antibodies to adenosine deaminase (ADA), guanosine deaminase (GDA) are revealed. Production of antibodies increases with increase of activity of process, presence of severe forms of course of disease, is accompanied by decrease in activity of the ADA and increase in activity of GDA.

© ПОДДУБНЫЙ Д.А., РЕБРОВ А.П. - 2007

ГИПЕРТРОФИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Д.А. Поддубный, А.П. Ребров

(Саратовский государственный медицинский университет, ректор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. А.П. Ребров)

Резюме. С целью оценить роль дисфункции эндотелия как негемодинамического фактора развития ремоделирования и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) в исследование были включены 102 пациента с достоверным диагнозом АС. У всех пациентов осуществлялось выявление артериальной гипертензии (АГ), скрининг основных классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. С целью выявления признаков гипертрофии и ремоделирования ЛЖ всем пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография. Функциональное состояние эндотелия оценивалось при проведении доплерографии плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНВД). В качестве маркера повреждения эндотелия исследовался уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). АГ выявлена у 30 пациентов (29,4%). Дисфункция эндотелия является одним из основных негемодинамических факторов развития гипертрофии/ремоделирования левого желудочка у больных АС. Наиболее ярко эта роль проявляется у пациентов без АГ и приводит преимущественно к развитию эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ, тогда как у пациентов с АГ вследствие влияния гемодинамических развиваются преимущественно концентрические изменения геометрии ЛЖ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, дисфункция эндотелия, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) – это системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений) и, в ряде случаев, развитием периферического артрита. Распространенность анкилозирующего спондилита (АС) в общей популяции достаточно высока и оценивается как 0,1-1,4% [1].

Персистирующее системное воспаление является одним из основных факторов, ответственных за развитие дисфункции эндотелия у больных с системными воспалительными заболеваниями. В настоящее время известно о существовании дисфункции эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом [2], системной красной волчанкой [3] и рядом других системных заболеваний. Показано наличие признаков дисфункции эндотелия и у больных АС [4]. Есть все основания полагать, что именно наличие дисфункции эндотелия вследствие влияния персистирующего системного воспаления ответственно за существенное повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с этими заболеваниями. Однако механизмы, связывающие дисфункцию эндотелия и последующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, расшифрованы не полностью. Доказано участие дисфункции эндотелия как в процессе формирования атеросклеротической бляшки, так и ее дестабилизации. Последнее приводит к разрыву бляшки, обнажению коллагена, активации свертывающей системы и тромбообразованию [5]. Клинически это может проявляться развитием нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, периферического тромбоза. Как правило, при обсуждении взаимосвязи дисфункции эндотелия и кардиоваскулярной патологии, потенцированию атеросклероза отдается ведущая роль. Однако, учитывая многообразие функций эндотелия и высвобождаемых им субстанций, закономерно предполагать наличие и иных патофизиологических механизмов повышения сердечно-сосудистого риска, связанных с дисфункцией эндотелия. Одним таких возможных механизмов является участие эндотелия в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования.

Под сердечно-сосудистым ремоделированием подразумевается адаптивная перестройка стенок сердца и сосудов в связи с повышенной гемодинамической нагрузкой, в основе которого лежит гипертрофия миоцитов и увеличение объема внеклеточного матрикса [6]. Изначально имея адаптивное значение, ремоделирование миокарда в дальнейшем приводит к его гипертрофии и развитию сердечной недостаточности, а ремоделирование сосудистой стенки приводит к уменьшению просвета артерии с нарушением кровоснабжения соответствующих органов.

Участие эндотелия в этом процессе определяется его способностью продуцировать как про- (ростовые факторы, эндотелин-1) так и антипролиферативные (оксид азота – NO, простагландин, брадикинин) субстанции. Ряд авторов отдают ведущую роль в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования дисбалансу между продукцией NO и ангиотензина II [6, 7]. Ангиотензин II обладает как непосредственным пролиферативным действием на миоциты, так и способностью стимулировать образование факторов роста (тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста β) и высвобождение эндотелина-1 [6, 8]. NO, напротив, подавляет продукцию TGF-β, синтез ангиотензинпревращающего фермента, эндотелина-1, рецепторов к ангиотензину I типа, что тормозит пролиферацию и рост миоцитов, образование внеклеточного матрикса [9-11].

Экспериментальные работы показали, что хроническое подавление синтеза NO (путем блокады фермента эндотелиальной NO-синтазы – eNOS) приводит к развитию гипертрофии миокарда (ЛЖ) [12]. И наоборот, сохранная функция eNOS препятствует постинфарктному ремоделированию ЛЖ [13]. Эти данные позволяют рассматривать дисфункцию эндотелия в целом (и дефицит NO в частнос-

ти) в качестве одного из важнейших негемодинамических факторов развития ремоделирования миокарда.

Цель работы: оценить роль дисфункции эндотелия как негемодинамического фактора, способствующего развитию ремоделирования и гипертрофии левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы

Обследованы 130 пациентов с АС, последовательно поступавших в ревматологическое отделение Областной клинической больницы г. Саратова в период с 2005 по 2007 год. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава». Критерии включения в исследование: достоверный согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям диагноз АС; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст более 60 лет, наличие ишемической болезни сердца, манифестного периферического атеросклероза, клинически значимых пороков сердца (врожденных или приобретенных), недостаточности кровообращения любого генеза, сахарного диабета, тяжелого поражения печени (активного гепатита, цирроза), почек (амилоидоза или иной патологии с развитием хронической почечной недостаточности), иных хронических заболеваний в фазе обострения. В соответствии с вышеуказанными критериями из исследования были исключены 28 человек. Таким образом, окончательно в исследование включены 102 пациента с АС (98 мужчин и 4 женщины). Возраст обследованных пациентов составил 38,1±8,9 лет, длительность АС – 12,9±8,1 лет.

У всех пациентов осуществлялось выявление артериальной гипертензии (АГ): диагноз АГ устанавливался при трехкратном выявлении повышения артериального давления (АД) выше 140 и 90 мм рт. ст. (в ходе госпитализации или по данным медицинской документации). Осуществлялся скрининг основных классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: оценивался статус курения с расчетом так называемого показателя анамнеза курения (произведение количества выкуренных в день пачек сигарет на продолжительность курения в годах), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), определялся уровень общего холестерина. Активность АС оценивалась на основании русскоязычной версии индекса BASDAI и уровня острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов – СОЭ и С-реактивного белка – С-РБ). Выраженность функциональных нарушений, связанных с АС, оценивалась с использованием русскоязычной версии индекса BASFI.

С целью выявления признаков гипертрофии и ремоделирования ЛЖ всем пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография на комплексе Acuson 128 XP/10. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по скорректированной формуле R.V. Devereux с соавт. (1986):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times ((\text{КДРЛЖ} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - \text{КДРЛЖ}^3)) + 0,6$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определялся как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитанной по формуле D. Du Bois.

В соответствии с объединенными рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии и Европейской Ассоциации Эхокардиографии критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин [14].

Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывалась относительная толщина его стенки (ОТС) по формуле:

$$\text{ОТС} = 2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДРЛЖ},$$

где ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, КДРЛЖ – конечный диастолический размер полости ЛЖ.

В соответствии со значениями ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие паттерны гипертрофии и геометрического ремоделирования ЛЖ [14]: 1) нормальная геометрия (ИММЛЖ ≤ 115/95 г/м², ОТС ≤ 0,42); 2) концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ ≤ 115/95 г/м², ОТС > 0,42); 3)

концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 115/95 г/м², ОТС > 0,42); 4) эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 115/95 г/м², ОТС ≤ 0,42).

Для оценки функционального состояния эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином в ходе доплерографии плечевой артерии на комплексе Acuson 128 XP/10 по стандартным методикам [15]. Для создания реактивной гиперемии использовалась кратковременная (5 минут) окклюзия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра. Постокклюзионная реактивная гиперемия является эндотелийзависимым стимулом, который приводит к высвобождению эндотелиальными клетками ряда вазодилатирующих субстанций (в первую очередь, NO). Таким образом, выраженность эндотелийзависимой дилатации артерии характеризует функциональное состояние эндотелия, позволяя оценивать его способность к адекватной продукции NO. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) рассчитывалась по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = (d60 - d0) \times 100\% / d0,$$

где d60 – диаметр плечевой артерии спустя 60 секунд после возобновления кровотока, d0 – исходный диаметр плечевой артерии.

Эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД) оценивалась в пробе с нитроглицерином: спустя 10-15 минут после исследования с реактивной гиперемией, после восстановления диаметра плечевой артерии и доплерографических показателей кровотока до исходных значений, пациент принимал сублингвально нитроглицерин в дозе 500 мкг. ЭНВД рассчитывалась по формуле:

$$\text{ЭНВД} = (d5 - d0) \times 100\% / d0,$$

где d5 – диаметр плечевой артерии спустя 5 минут после приема нитроглицерина, d0 – исходный диаметр плечевой артерии.

Для оценки соотношения между ЭНВД и ЭЗВД рассчитывался индекс реактивности (ИР) плечевой артерии по формуле:

$$\text{ИР} = \text{ЭНВД} / \text{ЭЗВД}$$

В качестве маркера повреждения эндотелия использовался уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). Определение уровня ЦЭК в периферической крови осуществлялось по методике J. Hladovec (1978) [16].

При статистической обработке материала использовались методы описательной статистики, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), корреляционный анализ, многофакторный линейный регрессионный анализ. Критерием статистической значимости считали величину $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Классические кардиоваскулярные факторы риска, маркеры активности анкилозирующего спондилита, маркеры дисфункции и повреждения эндотелия у пациентов с различными типами геометрии левого желудочка

Показатель	Тип геометрии ЛЖ				Уровень значимости межгрупповых различий
	Нормальная геометрия (n = 49)	Концентрическое ремоделирование (n = 12)	Концентрическая гипертрофия (n = 20)	Эксцентрическая гипертрофия (n = 21)	
Возраст, лет	35,3 ± 8,7	37,3 ± 6,4	46,5 ± 7,3	37,0 ± 7,5	p < 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	22,3 ± 3,6	22,9 ± 3,4	27,9 ± 5,2	21,8 ± 3,1	p < 0,001
Анамнез курения, пачки-лет	12,3 ± 9,4	15,4 ± 11,8	23,1 ± 7,2	14,5 ± 8,2	p = 0,008
Систолическое АД, мм рт. ст.	122,0 ± 11,9	131,7 ± 21,2	137,5 ± 15,2	124,3 ± 10,3	p = 0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,4 ± 6,6	86,7 ± 13,0	88,0 ± 9,5	81,2 ± 7,7	p = 0,002
Среднее АД, мм рт. ст.	93,6 ± 8,0	101,7 ± 15,5	104,5 ± 11,2	95,6 ± 8,3	p = 0,003
Общий холестерин, ммоль/л	4,03 ± 0,96	3,88 ± 0,43	5,03 ± 1,40	3,94 ± 0,77	p = 0,010
Длительность АС, лет	11,6 ± 7,1	10,7 ± 7,1	18,1 ± 12,4	12,4 ± 7,3	p = 0,010
BASDAI, см	5,32 ± 2,02	4,75 ± 2,58	5,50 ± 1,64	5,53 ± 1,52	p = 0,694
BASFI, см	5,13 ± 2,30	5,76 ± 2,08	6,52 ± 1,81	6,03 ± 1,81	p = 0,095
C-реактивный белок, мг/л	22,3 ± 33,1	60,1 ± 41,7	34,8 ± 34,1	32,6 ± 34,1	p = 0,024
СОЭ, мм/ч.	23,2 ± 13,4	20,7 ± 13,2	24,9 ± 13,9	24,2 ± 12,7	p = 0,842
ЭЗВД, %	12,6 ± 7,2	19,7 ± 9,0	10,0 ± 7,8	10,0 ± 9,6	p = 0,003
ЭНВД, %	25,2 ± 10,8	30,2 ± 10,6	21,6 ± 7,9	25,0 ± 11,2	p = 0,266
ИР плечевой артерии, усл. ед.	2,19 ± 0,99	1,95 ± 1,33	2,24 ± 1,04	3,33 ± 2,66	p = 0,034
Уровень ЦЭК, ·10 ⁴ /л	4,3 ± 4,5	3,8 ± 2,9	6,0 ± 5,6	6,4 ± 3,8	p = 0,073

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

АГ выявлена у 30 (29,4%) обследованных пациентов, во всех случаях степень повышения АД не превышала II степень. Адекватную антигипертензивную терапию получали 12 (40%) пациентов.

Признаки ремоделирования/гипертрофии миокарда ЛЖ отмечаются в целом у 53 (52%) обследованных пациентов, а собственно гипертрофии – у 41 (40,2%) (табл. 1). Среди пациентов с АС, страдающих АГ, изменения геометрии ЛЖ встречались с закономерно высокой частотой: 76,7% больных имели концентрическое ремоделирование или гипертрофию ЛЖ, а только гипертрофия отмечена у 60% обследованных, причем преобладал концентрический тип гипертрофии. Но неожиданно высокой оказалась частота обнаружения измененной геометрии ЛЖ у пациентов с АС без АГ: 41,7% больных имели концентрическое ремоделирование или гипертрофию, только гипертрофия отмечена у 31,9% пациентов, причем преобладал ее эксцентрический тип.

Таблица 1. Типы геометрии левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом

Тип геометрии ЛЖ	Все пациенты (n = 102)		АГ (+) (n = 30)		АГ (-) (n = 72)	
	n	%	n	%	n	%
Нормальная геометрия	49	48,0	7	23,3	42	58,3
Концентрическое ремоделирование	12	11,8	5	16,7	7	9,7
Концентрическая гипертрофия	20	19,6	13	43,3	7	9,7
Эксцентрическая гипертрофия	21	20,6	5	16,7	16	22,2

С целью поиска параметров, ассоциирующихся с развитием ремоделирования и гипертрофии ЛЖ у больных АС, нами был проведен однофакторный дисперсионный анализ, в который были включены классические кардиоваскулярные факторы риска, длительность течения АС и параметры, отражающие его активность, показатели функционального состояния эндотелия и маркеры его повреждения. Для проверки гипотезы о равенстве дисперсий исследуемого признака в выделенных группах исполь-

зовался тест Левена. Отсутствие различия дисперсий, а следовательно, применимость параметрического дисперсионного анализа констатировалось при $p > 0,05$. В противном случае использовался непараметрический метод дисперсионного анализа – ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. При обнаружении значимых межгрупповых различий ($p < 0,05$) проводился апостериорный (post-hoc) анализ, заключающийся в попарном сравнении групп с использованием критерия наименьшей значимой разности, критериев Дункана и Тьюки.

Как видно из представленных результатов значимые межгрупповые различия выявлены по классическим кардиоваскулярным факторам риска, длительности АС, уровню С-реактивного белка, уровню ЭЗВД и индексу реактивности плечевой артерии (табл. 2).

Апостериорный анализ данных позволил выявить, что большинство межгрупповых различий связано с пациентами, у которых выявлен концентрический тип гипертрофии ЛЖ. Пациенты данной группы имели значимо больший возраст, большую продолжительность АС, большие значения ИМТ, показателя «анамнез курения» (учитывающего как длительность курения, так и количество выкуриваемых сигарет) и более высокий уровень общего холестерина по сравнению с пациентами остальных подгрупп, которые по этим показателям не различались. Вполне закономерно также и то, что пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ и концентрическим ремоделированием имели большие уровни систолического, диастолического и среднего АД по сравнению с пациентами с нормальной геометрией. У пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ уровень АД был сопоставим с тем же показателем у пациентов без гипертрофии/ремоделирования и, в то же время, был достоверно ниже, чем у пациентов с концентрическими изменениями геометрии. Таким образом, концентрическое ремоделирование и гипертрофия ЛЖ развиваются преимущественно у пациентов с АГ, тогда как эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ у больных АС не ассоциируется с повышенным уровнем АД. Эти данные указывают на существенную роль негемодинамических факторов развития гипертрофии ЛЖ у больных АС.

Уровни ЭЗВД у пациентов с концентрическим и эксцентрическим типами гипертрофии ЛЖ были достоверно ниже соответствующего показателя у пациентов с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ. При этом уровень ЭЗВД у пациентов с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ значимо не различался. Сходные изменения обнаружены и для ИР плечевой артерии, отражающей соотношение между ЭЗВД и ЭНВД. Наибольшее значение ИР выявлено в группе пациентов с эксцентрическим типом гипертрофии, которое было значимо выше соответствующих показателей у пациентов с нормальным ИММЛЖ (с нормальной геометрией или концентрическим ремоделированием). При этом значимых межгрупповых различий в уровне ЭНВД выявлено не было.

Как уже указывалось выше, персистирующее системное воспаление, неизменно присутствующее при АС, является одним из основных факторов, приводящих к формированию дисфункции эндотелия у пациентов с системными воспалительными заболеваниями. Таким образом, системное воспаление принимает опосредованное участие в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования и также может рассматриваться в качестве одного из негемодинамических факторов его развития. Среди обследованных нами пациентов уровень С-РБ – чувствительного маркера системного воспаления – был наибольшим у пациентов, имеющих концентрическое ремоделирование и концентрическую гипертрофию ЛЖ, однако статистически значимого уровня различия данного параметра достигли только между группами «концентрическое ремоделирование – нормальная геометрия» и «концентрическое ремоделирование – эксцентрическая гипертрофия». Необходимо отметить, что АС характеризуется значительными колебаниями активности воспаления, как вследствие особенностей течения заболевания, так и вследствие терапии.

Как мы полагаем, для развития дисфункции эндотелия, а следовательно и процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы, большее значение имеет не столько текущая активность воспаления, сколько его «экспозиция», зависящая как от активности так и от длительности его существования. Косвенно это подтверждается тем, что длительность АС была наибольшей у пациентов с концентрическим и эксцентрическим типами гипертрофии ЛЖ (и, соответственно, с наиболее низкими значениями ЭЗВД).

С целью поиска наиболее значимых факторов развития гипертрофии ЛЖ и построения модели, описывающей влияние этих факторов на ИММЛЖ, нами был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ данных с использованием ИММЛЖ в качестве зависимой переменной. Для отбора включаемых в регрессионную модель независимых признаков произведен корреляционный анализ, позволивший выявить наличие взаимосвязи ИММЛЖ с отдельными клиническими и лабораторными параметрами. В модель включались показатели, имеющие абсолютное значение коэффициента корреляции $> 0,3$ при уровне значимости $p < 0,05$. Из трех показателей, характеризующих АД в дальнейший анализ было включено среднее АД, как имеющее наибольший коэффициент корреляции с ИММЛЖ. Окончательно были включены 8 показателей: возраст (коэффициент корреляции с ИММЛЖ $r = 0,486$), ИМТ ($r = 0,343$), длительность курения ($r = 0,371$), среднее АД ($r = 0,373$), длительность АС ($r = 0,303$), индекс BASFI ($r = 0,397$), ЭЗВД ($r = -0,341$) и уровень ЦЭК ($r = 0,328$).

Кроме того, при проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь ИММЛЖ с диаметром плечевой артерии ($r = 0,462$, $p < 0,001$), что по нашему мнению отражает универсальный характер процесса ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Именно по этой причине данный параметр не был включен нами в регрессионный анализ в качестве независимой переменной. По этой же причине не был включен в анализ ряд эхокардиографических показателей, продемонстрировавших наличие взаимосвязей (как правило, очевидных и закономерных) с ИММЛЖ.

Проведенный регрессионный анализ с принудительным включением все отобранных переменных выявил, что лишь три параметра оказывают значимое влияние на ИММЛЖ: индекс массы тела, BASFI и ЭЗВД.

Полученная модель адекватно описывает зависимость ИММЛЖ от включенных в анализ факторов (коэффициент множественной детерминации $R^2 = 0,432$, F критерий Фишера значим с уровнем $p < 0,001$). Учитывая то, что не все включенные в модель признаки являются полностью независимыми, мы провели регрессионный анализ, используя процедуру прямого пошагового включения переменных. В результате в модель были включены 6 признаков (первые 3 из которых были наиболее значимы): BASFI, ЭЗВД, ИМТ, длительность курения, ЦЭК и среднее АД. Однако это не изменило существенно характеристики модели: коэффициент множественной детерминации $R^2 = 0,431$, скорректированный $R^2 = 0,386$, стандартная ошибка оценки модели: 15,520; $F = 9,58$, $p < 0,0001$ (табл. 3).

Таким образом, помимо классического кардиоваскулярного фактора риска – ИМТ, ассоциирующегося со многими другими факторами риска, в том числе – и с артериальной гипертензией, нам удалось выявить два других параметра, которые продемонстрировали значимую взаимосвязь с ИММЛЖ: ЭЗВД и функциональный индекс BASFI.

Индекс BASFI отражает выраженность функциональных нарушений при АС, непосредственно связанных с тяжестью изменений позвоночника и суставов. Поскольку выраженность необратимых изменений (в первую очередь, формирование синдесмофитов и анкилозирование позвоночника) зависит от длительности заболевания и от индивидуальной скорости его прогрессирования, непосредственно связанной с активностью воспаления, то величину BASFI можно рассматривать как своеобразный показатель «экспозиции» системного воспаления. В свою

Таблица 3. Основные результаты регрессионного анализа: нестандартизованные (b) и стандартизованные (бета) коэффициенты регрессионного уравнения

Показатель	b	Стандартная ошибка b	бета	Стандартная ошибка бета	Уровень значимости p
Возраст	0,074	0,298	0,033	0,132	0,804
Индекс массы тела	1,081	0,485	0,235	0,105	0,029
Длительность курения	0,206	0,185	0,112	0,101	0,269
Среднее АД	0,181	0,213	0,093	0,109	0,398
Длительность АС	0,066	0,284	0,026	0,111	0,817
BASFI	0,335	0,096	0,343	0,098	0,001
ЭЗВД	-0,659	0,209	-0,287	0,091	0,002
ЦЭК	0,520	0,394	0,122	0,093	0,192

Константа $a = 47,05$; стандартная ошибка $a = 17,71$; $p = 0,01$
 $R = 0,657$, $R^2 = 0,432$, скорректированный $R^2 = 0,371$, стандартная ошибка оценки модели $= 15,708$; критерий $F = 7,038$, $p < 0,0001$.

очередь, влияние системного воспаления на процесс гипертрофии/ремоделирования миокарда реализуется через развитие дисфункции эндотелия. В этом свете можно считать закономерными выявленные взаимосвязи ИММЛЖ с величиной ЭЗВД и уровнем ЦЭК. Кроме того, на участие дисфункции эндотелия в процессе ремоделирования миокарда указывают и выявленные значимые корреляционные связи ЭЗВД с КДРЛЖ ($r = -0,272$, $p = 0,01$), конечным диастолическим объемом полости ЛЖ ($r = -0,277$, $p < 0,01$) и конечным систолическим объемом полости ЛЖ ($r = -0,261$, $p < 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, в которых продемонстрирована значимая отрицательная взаимосвязь уровня ЭНВД и ММЛЖ у больных с АГ [17, 18]. Однако в настоящей работе подобная взаимосвязь продемонстрирована не только у пациентов с АС и АГ, где роль дисфункции эндотелия представляется скорее вторичной вслед за гемодинамическими факторами, но и у пациентов без АГ, где дисфункция эндотелия, опосредуя влияние не только классических кардиоваскулярных факторов риска, но и персистирующего системного воспаления, играет, по всей видимости, ведущую роль в развитии гипертрофии и ремоделирования миокарда. Клиническое значение данной взаимосвязи определяется прогностической значимостью гипертрофии ЛЖ: многочисленными исследованиями показана роль гипертрофии ЛЖ (концентрической и эксцентрической) как независимого предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин [19, 20]. Это позволяет говорить об участии дисфункции эндотелия в сердечно-сосудистом ремоделировании как об одном из вероятных механизмов повышения сердечно-сосудистого риска у больных АС.

HYPERTROPHY AND REMODULATION OF LEFT VENTRICULI IN THE PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDILITIS: THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

D.A.Poddubny, A.P.Rebrov
 (Saratov State Medical University, Russia)

With the purpose to estimate a role of endothelial dysfunction as non-hemodynamic factor of development remodulation and hypertrophies of left ventriculi (LV) in patients with ankylosing spondylitis (AS) in research have been included 102 patients with the authentic diagnosis the AS. In all patients revealing an arterial hypertension (AH), screening of the basic classical risk factors of cardiovascular diseases was carried out. With the purpose of revealing attributes of a hypertrophy and remodulation of LV to all patients the echocardiography was carried out. The functional condition of endothelii was estimated in carrying out dopplerography a standard humeral artery in tests with jet hiperemia and nitroglycerine. As a marker of damage endothelain the level of circulating endothelien cells (ЦЭК) was investigated. AH is revealed in 30 patients (29,4). Dysfunction endothelium is one of the cores non-hemodynamic factors of development of a hypertrophy/remodulation LV in patients with the AS. Most brightly this role is shown in patients without AH and leads mainly to development of excentric type of hypertrophy LV whereas in patients with AH owing to influence hemodynamic mainly concentric changes of geometry LV develop.

Мы не исключаем, что данный механизм является универсальным и, наряду с потенцированием атеросклероза, отвечает за высокую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и при других системных воспалительных заболеваниях.

Таким образом, у больных АС выявлена высокая частота развития гипертрофии/ремоделирования левого желудочка, как при наличии АГ, так и при ее отсутствии. Дисфункция эндотелия является одним из основных негемодинамических факторов развития гипертрофии/ремоделирования левого желудочка. Наиболее ярко эта роль проявляется у пациентов без АГ и приводит преимущественно к развитию эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка, тогда как у пациентов с артериальной гипертензией вследствие влияния гемодинамических факторов развиваются преимущественно концентрические изменения геометрии левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА:

- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. // Lancet - 2007. - Vol. 369. - P. 1379-1390.
- Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. // Научно-практич. ревматол. - 2003. - №4. - С. 17-19.
- El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y., et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 399-404.
- Sari I., Okan T., Akar S., et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. // Rheumatology (Oxford). - 2006. - Vol. 45. - P. 283-286.
- Corti R., Hutter R., Badimon J.J., Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. // J. Thromb. Thrombolysis. - 2004. - Vol. 17. - P. 35-44.
- Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - P. 1431-1438.
- Rudic R.D., Shesely E.G., Maeda N., et al. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol. 101. - P. 731-736.
- Schiffirin E.L. State-of-the-Art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension. // Hypertension. - 1999. - Vol. 34. - P. 876-881.
- Raj L. Workshop: hypertension and cardiovascular risk factors: role of the angiotensin II-nitric oxide interaction. // Hypertension. - 2001. - Vol. 37. - P. 767-773.
- Ichiki T., Usui M., Kato M., et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor gene transcription by nitric oxide. // Hypertension. - 1998. - Vol. 31. - P. 342-348.
- Takemoto M., Egashira K., Usui M., et al. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol. 99. - P. 278-287.
- Devlin A.M., Brosnan M.J., Graham D., et al. Vascular smooth muscle cell polyploidy and cardiomyocyte hypertrophy due to chronic NOS inhibition in vivo. // Am. J. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - H52-59.
- Scherrer-Crosbie M., Ullrich R., Bloch K.D., et al. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 1286-1291.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification. // Eur. J. Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108.
- Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 257-265.
- Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. // Physiol. Bohemoslov. - 1978. - Vol. 27. - P. 140-144.
- Motoyama T., Kawano H., Hirai N., et al. The relationship of left ventricular mass to endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in patients with hypertension. // Cardiology. - 2001. - Vol. 96. - P. 7-15.
- Palmeri V., Storto G., Arezzi E., et al. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects. // J. Hum. Hypertens. - 2005. - Vol. 19. - P. 941-950.
- Ghali J.K., Liao Y., Simmons B., et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol. 117. - P. 831-836.
- Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol. 114. - P. 345-352.

СТРУКТУРНЫЙ ЭФФЕКТ НЕОМЫЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ АВОКАДО/СОИ НА УМЕНЬШЕНИЕ СУЖЕНИЯ СУСТАВНОЙ ЩЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

M. Lequesne, E. Maheu, C. Cadet, R.-L. Dreiser
(Hôpital Léopold Bellan; Hôpital Cochi; Hôpital Bichat, Paris, France)

Резюме. С целью оценить структурный эффект неомыляемых соединений авокадо/сои (НСАС) на уменьшение сужения суставной щели при лечении пациентов с симптоматическим остеоартрозом (ОА) бедра проведено проспективное, мультицентровое, рандомизированное с параллельными группами, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование продолжительностью 2 года. В исследование были включены пациенты с постоянными болями при первичном ОА (критерии EULAR, 1980) и шириной суставной щели ≥ 1 мм (Kellgren от 1 до 3), определяемой независимым специалистом до принятия пациента в исследование. Эти пациенты на протяжении по меньшей мере 6 мес. страдали постоянной болью с индексом дисфункции (ИД) ≥ 4 . Первичным определяющим критерием было уменьшение ширины суставной щели (ШСЩ) по прямым переднезадним рентгенограммам таза в стандартных позициях. Рентгенологи не имели информации о том, какое лечение получали пациенты и в какой временной последовательности были сделаны эти снимки. Дополнительными критериями стали стандартные клинические итоговые измерения (боль по ВАШ, использование НПВС и общая оценка пациентов и исследователей). В исследовании приняли участие 163 пациента: 102 мужчины и 61 женщина (средний возраст 63,2 \pm 8,7 года). Всего 108 пациентов (72 мужчины и 36 женщин; средний возраст 64 \pm 7,9 года) подверглись радиографической оценке через 23,7 \pm 2,6 мес. (НСАС группа n=55) и 23,7 \pm 3,2 мес. (группа плацебо; n=53). Полное сравнение при оценке ШСЩ не показало разницы между НСАС группой и плацебо группой от 2,35 \pm 0,93 до 1,87 \pm 1,10 мм и от 2,5 \pm 0,94 до 1,9 \pm 1,33 мм соответственно (межгрупповая величина P в конечной точке = 0,9). Когда пациенты были разделены на 2 подгруппы в соответствии со средним исходным значением ШСЩ (2,45 мм), уменьшение ширины суставной щели в наиболее сильно затронутой подгруппе пациентов (исходная ШСЩ \leq медианы) было значительно больше, в плацебо группе, чем в НСАС группе: от 1,69 \pm 0,58 до 0,84 \pm 0,77 (-0,86 \pm 0,62 мм) и от 1,66 \pm 0,42 до 1,22 \pm 0,7 (-0,43 \pm 0,51 мм) соответственно (p<0,01). В менее затронутой подгруппе пациентов (исходная ШСЩ > средней) уменьшение ШСЩ было аналогичным, без отличия для групп НСАС и плацебо. Клинические параметры в обеих группах не отличались значительно на протяжении всего исследования. Таким образом, при анализе post-hoc* НСАС значительно уменьшали прогрессирование сужения суставной щели при сравнении с плацебо в подгруппе пациентов с выраженным сужением суставной щели. Эти результаты дают возможность предположить, что НСАС могут оказывать структурный эффект при ОА бедра, но это требует подтверждения в большем плацебо контролируемом исследовании.

Ключевые слова: неомыляемые соединения авокадо/сои; структурный эффект; остеоартроз бедра; рандомизированное, контролируемое исследование.

Современное фармакологическое лечение остеоартроза (ОА) направлено на облегчение болевого синдрома и уменьшение нарушения функции. В настоящее время лекарственные средства для лечения ОА подразделяются на 2 группы [1, 2]: 1) симптоматические лекарственные средства, которые могут быть разделены согласно их клиническому кинетическому профилю (начало ответа, продолжительный и возможный остаточный эффект) как быстро или медленно действующие; и 2) симптоматические лекарственные средства, которые могут оказывать структурный эффект на болезненный процесс (например, способные предотвратить, приостановить, стабилизировать изменения суставной структуры или даже добиться обратного развития болезненного процесса). Этот подход к медикаментозной терапии ОА привел исследователей к тому, чтобы предложить рекомендации или руководства для проведения клинических исследований с целью изучения новых лекарственных средств для лечения ОА с использованием достоверной и воспроизводимой методологии [1-6].

Неомыляемые соединения авокадо/сои (НСАС) состоят из неомыляемых фракций авокадо и сои в пропорции 1/3 к 2/3 соответственно. Доклинические исследования НСАС показали некоторые противартрозные свойства. In vitro НСАС оказывали ингибирующий эффект на интерлейкин-1 (ИЛ-1) и усиленный синтез коллагена в культуре суставных хондроцитов [7]. В другой in vitro модели НСАС частично предотвращали отрицательное действие ИЛ-1 на синовиальные клетки и разрушали его в суставных хондроцитах кроликов [8]. НСАС могут также угнетать стимулирующую активность ИЛ-1 β на стромелизин, ИЛ-6, ИЛ-8 и продукцию простагландина E2 (ПГ E2) и уменьшать стимулированный ИЛ-1 β синтез коллагена. Следует добавить, что недавно с помощью обратной транскрип-

тазо-полимеразной цепной реакцией было показано, что НСАС могут оказывать анаболический эффект, стимулируя трансформирующий фактор роста β 1 и ингибитор экспрессии активатора плазминогена-1 суставными хондроцитами [10]. In vivo НСАС значительно предотвращают распространение повреждения хряща в постконтузионной модели ОА у кроликов [11].

Предыдущие исследования показали благотворный пролонгированный эффект НСАС на клинические симптомы при ОА колена и бедра. В двух плацебо контролируемых исследованиях [12, 13] НСАС значительно уменьшали боль по ВАШ и нарушение функции, что было определено по индексу дисфункции (ИД) [14]. В дополнение, НСАС значительно уменьшали использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [12]. Время наступления эффекта составляло от 1 до 2 мес.

Настоящее рандомизированное плацебо контролируемое исследование имело своей целью оценить потенциальный структурный эффект НСАС при ОА бедра. Следует отметить, что это исследование было разработано до публикации последних рекомендаций по проведению клинических исследований по ОА [1-3]. Исследования, проводимые для выявления возможного благоприятного структурно-модифицирующего эффекта препаратов при ОА обычно длительные и должны отвечать следующим условиям: 1) минимальная продолжительность исследования должна составлять 2-3 г.; 2) сравнение с плацебо обязательно (никакие ссылки на лекарственные средства не допускаются) и 3) доказательство эффективности основывается на рентгенологическом подтверждении ширины суставной щели, сужение которой происходит очень медленно при идиопатическом ОА бедра или колена. Поэтому было проведено только небольшое число исследова-

дований по изучению структурного эффекта системных лекарственных средств при ОА. Что касается ОА бедра, мы обнаружили результаты, представленные в кратких обзорах и двух исследованиях, опубликованных как полные статьи, описывающие возможный благо-приятный эффект внутрисуставной терапии при ОА колена [16, 17]. Мы представляем здесь результаты одного из первых пилотных исследований, проведенных для оценки структурно-модифицирующего эффекта системных лекарственных средств, используемых при лечении ОА бедра.

Материалы и методы

Амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 50 до 80 лет были отобраны частными ревматологами. Пациенты должны были удовлетворять клиническим и рентгенологическим критериям определения первичного ОА (EULAR) [18]. ОА бедра должен был быть симптоматическим и подтвержденным рентгенологическим исследованием, проведенным в течение недели до начала исследования. Базовое рентгенологическое исследование представляло собой снимок таза в положении стоя передне-задний вид, выполненный в соответствии с обычной техникой французских рентгенологов (т.е. стандартная дистанция между пациентом и рентгеновским аппаратом=1 м). Внутренний поворот стопы должен был быть $15\pm 5^\circ$. Критериям отбора соответствовали пациенты с ОА IВ – III стадии по шкале Kellgren/Lawrence (K/L). ССЩ у таких пациентов должно было составлять, по крайней мере, 1 мм по сравнению либо с противоположным бедром, либо с тем же самым бедром на предыдущих рентгенограммах. Однако ССЩ должно было быть неполным с шириной оставшейся суставной щели (ШСЩ) ≥ 1 мм, для того чтобы иметь определенный исходный уровень для первичного критерия. Эти цифры составляют 20% (ШСЩ уменьшилась на 1 мм) и 80% (ширина оставшейся суставной щели = 1 мм) нормального среднего значения суставной щели бедра, равного 5 мм [20]. Качество рентгенограмм отвечало определенным критериям [21].

Дополнительные критерии отбора включали активность болезни и наличие регулярных болей в анамнезе на протяжении 6 мес. и более до начала исследования и с уровнем ИД (14) ≥ 14 (диапазон 0-24; 4 – стандартное значение, используемое для отбора пациентов с симптоматическим ОА бедра).

Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, вторичным ОА, определенным по критериям EULAR [18] (за исключением умеренной дисплазии), возможной необходимостью замены тазо-бедренного сустава в течение предстоящих 2 лет, ОА IA или IV стадии по шкале K/L, быстро прогрессирующим ОА, подтвержденным по исходным значениям, или с ОА с легкими симптомами были исключены из исследования. Другими причинами для исключения из исследования были любые внутрисуставные инъекции кортикостероидов в течение 1 мес., предшествующего исследованию; или синовиртезис в течение 3 мес. перед исследованием; сопутствующее лечение ОА другими так называемыми «симптоматическими медленно действующими» лекарственными средствами, такими как хондроитин сульфат, оксацепрол или диацереин; или не прекращение использования такого лечения в течение 6 мес. и более до начала исследования.

Схема исследования. Проспективное, мультицентристическое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое 2-годичное исследование, проводимое 50 ревматологами Парижа и близлежащих областей. Протокол исследования был одобрен Комитетом по контролю этики госпиталя Cognacq-Jay (Париж), а перед этим принят Научным Комитетом, ответственным за оценку всех историй болезни (т.е. принятие решений о соответствии их требованиям исследования и решение вопроса о статистическом анализе, если нет) до начала исследования.

Назначение лекарственного средства и сопутствующей терапии. После подтверждения соответствия критериям отбора, включения пациента в исследование и полу-

чения его письменного информированного согласия, все пациенты в произвольном порядке были распределены по 1 из 2 групп лечения. Одна группа получала НСАС в капсулах по 300 мг (Piascladine 300, Pharmascience Laboratories, Courbevoie, France), а другая получала капсулы плацебо. Рандомизация была предварительно проведена независимым статистическим отделом (ИТЕМ, Париж); каждый исследователь получил 4 лечебных отделения по 2 группы НСАС и 2 плацебо группы. НСАС и плацебо находились в замаскированных неидентифицируемых капсулах для орального применения. Каждый пациент принимал по 1 капсуле ежедневно в течение 2 лет. Пациенты вступали в исследование согласно порядку рандомизации.

Пациентам, участвующим в исследовании, было разрешено использование НПВС, выбранных из списка восьми средств, для которых существует эквивалентная ежедневная дозировка (диклофенак, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, пароксен, пироксикам, теносикам) и/или анальгетиков. Точное количество использованных средств фиксировалось в ведомости самим пациентом еженедельно. Исследователь затем подсчитывал и записывал их потребление за установленный период. Инъекции кортикостероидов (внутримышечные, внутрисуставные или эпидуральные) должны были быть отменены на период лечения. Другие так называемые «медленно действующие лекарственные средства для лечения ОА» были запрещены. Другие сопутствующие медикаменты для лечения различных медицинских состояний были разрешены и должны были фиксироваться в протоколе.

Рентгенологическая и клиническая оценка.

Включала обычную рентгенограмму таза в положении стоя, проведенную в начале исследования и через $2\pm 0,5$ г. Клиническая оценка эффективности и безопасности проводилась тем же исследователем для каждого пациента на 14 день и на 1, 2, 4, 6, 9, 12, 18 и 24 мес.

Первым критерием эффективности была оценка ШСЩ на обычных рентгенограммах таза, выполненных в стандартных положениях. ШСЩ измерялась двумя независимыми рентгенологами «вслепую», каждый из которых просмотрел все пленки. Врачи не знали о получаемом пациентами лечении и о результатах других измерений. Рентгенограммы читались парами, принадлежащими одному пациенту, но последовательность выполнения этих рентгенограмм во времени была неизвестна рентгенологам. Измерение ШСЩ на рентгенограммах на нулевой день и через 2 г. (или ранее, в случае исключения пациента из исследования, по рентгенограмме, сделанной до полной замены тазобедренного сустава) проводилось с использованием штангенциркуля.

Дополнительными оценочными критериями были клинические параметры, включающие: 1) шкалу ИД в начале и через 12 месяцев; 2) общий спонтанный болевой синдром, оцененный по 100-мм ВАШ [23]; 3) количественное потребление НПВС (используя эквивалентную шкалу для перевода в миллиграммы диклофенака); 4) общую оценку как пациентами (7-балльная вербальная шкала: я чувствую себя «значительно лучше», «лучше», «немного лучше», «так же», «немного хуже», «хуже», «значительно хуже»), так и исследователем (4-балльная вербальная шкала: ухудшение, без изменений, умеренное улучшение, значительное улучшение); 5) количество дней, проведенных на больничном листе; и 6) количество пациентов, которым потребовалась полная замена тазобедренного сустава.

Безопасность оценивалась по: 1) случаю неблагоприятных эффектов в каждой группе и их описанию; 2) частоте отказов от исследования по причине неблагоприятных эффектов; 3) общей оценке пациента и врача.

Соблюдение режима приема оценивалось путем опроса пациентов во время каждого посещения: «Вы принимаете все изучаемые лекарства?» и подсчетом числа оставшихся капсул.

Статистический метод. Размер выборки определялся заранее, основываясь на первоначальном критерии, изме-

нении ШСЦ. Предыдущее исследование показало среднее уменьшение ШСЦ на 0,72 мм через 3 года с очень высоким уровнем отклонения (диапазон 0-4,5 мм) и средним отклонением (СО) = 0,932 [22]. Доверительный интервал (ДИ) в этих условиях колебался в пределах от 0 мм до 2,58 мм. С: 1) ожидаемой средней межгрупповой разницей на 2-ой год $0,5 \pm 0,9$ мм по изменению ШСЦ в пользу группы НСАС; 2) ожидаемым уровнем исключения пациентов из исследования на протяжении всего исследования – 30%; 3) альфа уровнем 0,05, и 4) бета уровнем 0,20, что давало статистическое значение 0,80; был предложен размер выборки в 110 пациентов (по 55 в каждой группе). Было решено набрать 160 пациентов, принимая во внимание возможное преждевременное прекращение исследования некоторыми пациентами.

Все рандомизированные пациенты были описаны. 2 группы пациентов сравнивались в начале исследования по демографическим характеристикам, наличию ОА в анамнезе и исходным значениям результирующих измерений. Характеристики пациентов, для которых изменение ШСЦ было доступно в конце исследования (т.е. те, которым рентгенография проводилась дважды) и те из пациентов, кто преждевременно покинул исследование сравнивались, чтобы удостовериться, что никакой необъективности в отношении участвующих исследовании допущено не было во время исследования.

Принцип общей выборки (inten-to-treat) (ИТТ) использовался со следующими характеристиками: учитывались все рандомизированные пациенты, соответствующие первичным критериям, изменение ШСЦ в течение исследования было доступно измерению [24]. В случае выхода из исследования последнее обследование переносилось на любую дату (например, рентгенография проводилась за несколько недель до предстоящей операции по полной замене тазобедренного сустава). Значение ШСЦ, принимаемое в расчет, было средним из 2 значений, полученных при 2 независимых измерениях по каждому снимку. Изменение ШСЦ затем пересчитывалось в среднее ежегодное уменьшение суставной щели путем деления величины уменьшения суставной щели на число месяцев (продолжительность лечения) умноженное затем на 12.

Дополнительный анализ проводился после того, как эти пациенты были разделены на 2 группы согласно среднему значению исходного уровня ШСЦ (2,45 мм). Получавшие НСАС и плацебо пациенты сравнивались по этим двум подгруппам: «прогрессирующий ОА бедра» (пациенты с ШСЦ \leq среднего значения) и «умеренно прогрессирующий ОА» (пациенты с ШСЦ $>$ среднего значения). Так как этот анализ не был предусмотрен в протоколе исследования (анализ post-hoc) мы представляем результаты в виде индикационного дополнительного анализа.

Оценка клинических параметров была проанализирована с использованием t-критерия Стьюдента для сравнения непрерывных переменных величин, критерия χ^2 для переменных величин и теста Уилкоксона для порядковых категориальных оценочных параметров (полная оценка эффективности пациентами и исследователем). Все тесты были на основе двойной выборки с 5% уровнем достоверности, ДИ были представлены на уровне 95%.

Был проведен анализ для идентификации потенциальных факторов прогнозирования изменения ШСЦ бедра. Корреляционный анализ проводился с использованием мультифакториального подхода с множественным линейным регрессом, в котором зависимой или требующей объяснения переменной величиной было изменение ШСЦ (в мм в виде непрерывной переменной величины), а потенциальными экспликативами (т.е. независимыми переменными величинами) были исходные описательные характеристики пациентов (возраст, пол, масса тела) и исходное описание ОА (приступ ОА, время, прошедшее с момента появления болей, одностороннее или двустороннее поражение суставов, уровень болевого синдрома по ВАШ, уровень ИД, использование НПВС).

Результаты и обсуждение

Из 177 отобранных пациентов 14 были признаны неподходящими по отборочным рентгенологическим критериям. Таким образом, 163 пациента были включены в исследование, продолжавшееся с сентября 1990 г. по декабрь 1991 г.: 102 мужчины и 61 женщина, средний возраст $63,2 \pm 8,7$ г. (рис. 1) 85 пациентов были отобраны в группу НСАС и 78 – в плацебо группу (табл. 1).

Рисунок 1. Диаграмма пациентов, участвовавших в исследовании.

количество пациентов исходно: n=177		
14 пациентов, не удовлетворяющих условиям исследования (методологическое исключение)		
пациенты, вошедшие в исследование n=163		
	Получавшие НВАС n=85	Получавшие плацебо n=78
Завершившие исследование (выполнена рентгенография в 0 день и в конце исследования)	n=55	n=53
Отказавшиеся от участия в исследовании:	n=34	n=33
1. Необходимость в полной замене тазобедренного сустава	12	11
2. Не эффективно	3	3
3. Желание пациента	4	4
4. Контроль в конце исследования не проводился	6	4
5. Побочные эффекты	2	2
6. Тяжелые интеркур-рентные инфекции	2	5
7. Низкая комплаентность	2	0
8. Смертельный исход	3	5
По завершении 2 года	n=51	n=45
Пациенты, которым дважды проводилась рентгенография	n=55	n=53

68 пациентов (41%) покинули исследование до завершения 2х годовичного курса лечения. Причины этого перечислены на блок-схеме: группа НСАС и плацебо группа сравнивались по этому показателю. 12 (14,1%) пациентов группы НСАС и 11 (14,1%) – плацебо группы подверглись операции по полной замене тазобедренного сустава. Однако для 13 из 23 пациентов повторная рентгенография на момент выхода из исследования была проведена, что позволило включить эти результаты в ИТТ анализ изменения ШСЦ. Таким образом, 108 пациентов были включены в основной анализ. Промежуток времени между первичной и конечной рентгенографией для этих 108 пациентов составил $23,7 \pm 2,6$ месяцев (диапазон 13-18) и $23,66 \pm 3,22$ месяцев (диапазон 11-27) в группах НСАС и плацебо соответственно. Конечное число лиц, не вошедших в основной анализ по первичным критериям, было 55 (33,7%) из 163. Статистически значимых межгрупповых различий (НСАС/плацебо) по исходным значениям демографических характеристик, анамнеза ОА или клиническому состоянию ни у кого из 108 пациентов, отвечающих основным критериям, не было. Более того, критерии у этих 108 пациентов были сравнимы по всем пунктам с таковыми всех 163 пациентов, включенных в исследование (данные не показаны).

Сравнения исходных характеристик тех пациентов, кто завершил исследование, и пациентов, покинувших его до прохождения повторной рентгенографии, не продемонстрировали статистически значимых различий. 18 отклонений от протокола (12 в группе НСАС, 6 в группе плацебо) считались основными во время анализа историй болезней Научным комитетом.

Два отклонения включали критерии отбора пациентов: 1 пациент НСАС группы был в возрасте 33 лет и 1 пациент в плацебо группе был 39 лет. 10 пациентов получали неразрешенное лечение, большая часть которого заключалась во внутрисуставных инъекциях кортикостероидов в коленный

сустав или эпидуральное пространство (5 в группе НСАС и 2 в группе плацебо); 2 пациента группа НСАС и 1 пациент в группе плацебо получали оральные контрацептивы во время исследования. Четыре пациента (3 из группы НСАС и 1 из группы плацебо) прерывали курс лечения на срок от 3 до 6 месяцев. Один пациент группы НСАС был включен в исследование в связи с поражением правого бедра, а клиническая оценка через 4 месяца проводилась по левому бедру. Все эти пациенты были включены в основной анализ структурной эффективности, так как им было сделано 2 рентгенографических исследования.

Таблица 1. Исходные демографические характеристики, описание ОА бедра и тяжесть симптомов у 163 отобранных пациентов.

Характеристики	Лечебные группы		Всего (n=163)
	НСАС (n=85)	Плацебо (n=78)	
Возраст, лет	63,3±8,7	63,0±8,8	63,2±8,7
Пол: женский/мужской	36/49	25/53	61(37%)/102 (63%)
Масса тела, кг	72,3±14,2	68,5±13,9	70,5±14,1
Рост, см	165±9	165±10	165±9
Профессиональная активность	28 (33%)	22 (28%)	50 (31%)
Занятие спортом в настоящее время: Да/Нет	15/70	12/66	27(17%)/136 (83%)
Сопутствующие заболевания: Да/Нет	54/31	50/28	104(64%)/59 (36%)
Одно/двусторонний ОА бедра	49/36	55/23	104/59
Операция на противоположном бедре	7 (8%)	4 (5%)	11 (11%)
Шкала Kellgren /Lawrence			
-IВ	15	24	39
-II	57	41	98
-III	11	12	23
Длительность ОА, мес.	46,5±43,3	48,5±64,3	47,5±60,0
Длительность регулярного болевого синдрома, мес.	14,7±13,6	17,1±21,5	13,9±17,8
Терапия НПВС при начале исследования	70/15	66/12	136(83%)/27 (17%)
Шкала индекса Лекена	9,5±3,2	9,4±2,5	9,4±2,9
Спонтанная боль на ВАШ (мм)	49,9±16,7	50,5±16,8	50,2±16,7
Непрерывные переменные выражены в виде средней = среднему отклонению. Прерывные переменные выражены числами и/или процентами. Значительной разницы между НСАС и плацебо группами по данным параметрам не было. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НСАС – неомыляемые соединения авокадо/сои.			

Результаты, представленные в данной статье те же, что и при ИТТ анализе (n=108) (табл. 2). Средняя исходная ШСЦ была 2,35±0,93 мм в группе НСАС и 2,50±0,94 мм в группе плацебо. Через 2 года средняя ШСЦ была 1,87±1,10 мм и 1,90±1,33 мм соответственно без статистически значимого межгруппового различия (P=0,90).

Так как стало ясно, что никакого различия при оценке ШСЦ по сравнению с ее исходным значением выявить не удалось, было решено разделить всех пациентов на 2 подгруппы в соответствии со средним исходным значением ШСЦ (2,45 мм) и провести анализ post-hoc в этих подгруппах. У пациентов с исходным значением ШСЦ ≤ среднего значения средний временной промежуток между исходной и конечной рентгенограммами составил 23,32 месяца (СО 3,26, диапазон 13-28) и 22,96 (СО 3,76, диапазон 16-27) в НСАС группе (n=30) и плацебо группе (n=25), соответственно (различия не статистически значимы). У 25 пациентов НСАС группы и 28 пациентов плацебо группы исходная величина ШСЦ была больше средней (табл.

2 и рис. 2). В подгруппе пациентов, имевших изначально более сильное сужение, уменьшение суставного пространства по начальным и конечным рентгенограммам в группе НСАС составило ½ группы плацебо (-0,43±0,51 мм против -0,86±0,62 мм). Это межгрупповое различие было статистически значимым при P < 0,01. И наоборот, такой разницы между НСАС подгруппой и плацебо подгруппой пациентов, чей исходный уровень ШСЦ был выше среднего значения, не было, какие бы изменения не учитывались: ШСЦ через 2 г. (P=0,46), разница между начальной и конечной рентгенограммами (P=0,50) или среднее ежегодное уменьшение суставного пространства. В группе НСАС 22 пациента имели рентгенологическое изменение ШСЦ ≥ -0,5 мм по сравнению с 26 пациентами плацебо группы (P=0,34). Что касается симптоматических эффектов в каждой из этих подгрупп использование НПВС было одинаковым на протяжении всего исследования в обеих лечебных группах.

Анализ клинической оценки параметров. Клинические параметры были проанализированы в течение первого года наблюдения. Никаких различий через 12 месяцев у двух лечебных подгрупп по клиническим параметрам не было (табл. 3): ИД Лекена, общая оценка болевого синдрома по ВАШ, использование НПВС, общая оценка состояния пациентов и полная оценка исследователей. В обеих группах одинаковому проценту пациентов (14%) потребовалась полная замена тазобедренного сустава во время исследования, и такому же маленькому числу пациентов требовался больничный лист. Среднее потребление НПВС (в мг, эквивалентных диклофенаку) в течение 12-месячного периода было одинаковым в двух группах и показало общую тенденции к уменьшению со временем.

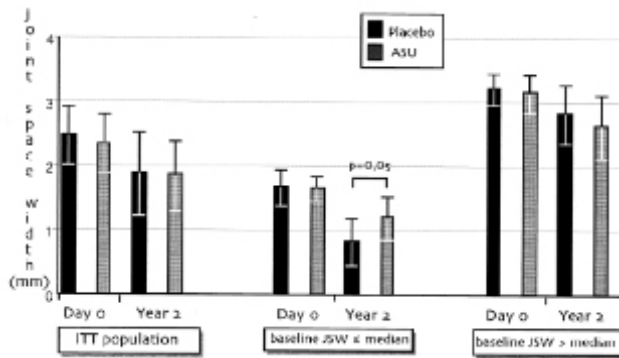
Таблица 2. Оценка ширины суставной щели (ШСЦ) у 108 пациентов.

Измерение СЦ	НСАС	Плацебо	P
ШСЦ на день 0	2,35±0,93 (n=55)	2,50±0,94 (n=53)	0,40
Среднее значение, мм	2,45	2,45	
ШСЦ при последнем визите, мм *	1,87±1,10	1,90±1,33	0,90
Пациенты с исходной ШСЦ ≤ среднего	1,66±0,42 (n=30)	1,69±0,58 (n=25)	0,77
ШСЦ при последнем визите, мм *	1,22±0,69	0,84±0,77	0,05
Разница между днем 0 и окончанием, мм	-0,43±0,51	-0,86±0,62	< 0,01
Среднее ежегодное уменьшение суставного пространства	0,24±0,31	0,47±0,33	0,01
Пациенты с исходной ШСЦ > среднего	3,18±0,62 (n=25)	3,22±0,50 (n=28)	0,82
ШСЦ при последнем визите, мм *	2,65±1,0	2,85±0,95	0,46
Разница между днем 0 и окончанием, мм	-0,53±0,89	-0,37±0,87	0,50
Среднее ежегодное уменьшение	0,27±0,45	0,22±0,54	0,74

* – среднее значение±среднее отклонение.

Факторы, связанные с рентгенологическим прогрессированием сужения суставной щели у 108 пациентов. Однофакторный регрессионный анализ и множественный линейный регрессионный анализ обнаружили только 1 переменную, имеющую отношение к изменению ШСЦ: исходное значение ШСЦ. Исходное значение ШСЦ принималось во внимание для 62% изменений ШСЦ через 2±0,5 г. Окончательное значение ШСЦ не коррелировало с любыми другими исходными описательными характеристиками: возраст, пол, вес, время, прошедшее с появления первых симптомов, время, прошедшее с появления болевого синдрома, одно- или двусторонний ОА бедра, уровень болевого синдрома, шкала индекса Лекена или использование НПВС.

Рисунок 2. Изменения ширины суставной щели (ШСЦ) за время исследования у всех пациентов и в двух подгруппах в соответствии с исходной ШСЦ ($\leq 2,45$ мм или $> 2,45$ мм, среднее значение). Планки указывают средние и стандартные ошибки. Под 1ой группой столбиков – «ITT группа», под 2ой – «исходная ШСЦ = среднему значению», под 3ей – «исходная ШСЦ $>$ среднего значения»



Оценка безопасности. Никаких тяжелых побочных реакций, связанных с применением препарата, за время исследования отмечено не было. 39 пациентов НСАС группы (46%) и 39 пациентов плацебо группы (50%) отметили 73 и 69 случаев неблагоприятных реакций соответственно; эти цифры не имеют значительного различия ($P=0,60$ при сравнении числа пациентов, отметивших по крайней мере 1 случай развития побочной реакции). Большинство этих реакций не имели отношения к лечению. Неблагоприятные реакции, возможно имевшие отношение к лечению, были из числа тех, обычно ожидаемых реакций, которые наиболее часто проявляются желудочно-кишечными, нервными, общими или кожными расстройствами. 4 пациента (по 2 в каждой группе) отказались от участия в исследовании по причине неблагоприятных реакций: 2 случая эпигастральных болей в группе НСАС (у одного пациента через день от начал и у одного пациента – через 30 дней от начала приема препарат), 1 случай эпигастральных болей и 1 случай артериальной гипертензии в группе плацебо (через 4 месяца и на 60 день соответственно). Большинство этих реакций развились спонтанно. Переносимость лечения была оценена как «отличная» или «хорошая» у 99% пациентов группы НСАС и 97% пациентов группы плацебо. Оценка исследователя была такой же.

Таблица 3. Оценка клинических параметров через год наблюдения (ITT анализ, n=163)

Оцениваемые параметры	НСАС группа (n=85)	Плацебо группа (n=78)	P
Индекс дисфункции Лекена День 0 Год 1	9,5 \pm 3,2 6,4 \pm 3,7	9,2 \pm 2,5 6,9 \pm 4,7	0,70 0,57
Болевой синдром по ВАШ, мм День 0 Год 1	49,9 \pm 16,7 31,8 \pm 22,2	50,5 \pm 16,8 30,8 \pm 26,7	0,82 0,81
Использование НПВС, мг, эквивалентно диклофенаку День 0 Год 1	56,7 \pm 54,8 25,3 \pm 36,8	53,5 \pm 53,6 25,3 \pm 39,0	0,70 1,0
Общая оценка пациента: [*] • Немного лучше/лучше/значительно лучше • Без изменений • Немного хуже/хуже/значительно хуже	31 (36%) 32 (38%) 22 (26%)	30 (38%) 27 (35%) 21 (27%)	0,81
Необходимость полной замены тазобедренного сустава	12 (14%)	12 (15%)	
Количество пациентов, бравших больничные листы +	6 (24%)	5 (23%)	

^{*} – последнее наблюдение в выборке
+ – процент по работающим пациентам (28 в группе НВАС и 22 в группе плацебо)

Эта статья сообщает о результатах пилотного исследования по изучению структурно-модифицирующего (т.е. рентгенологического) эффекта НСАС при ОА бедра. Результаты по всем пациентам, включенным в исследование, не показали никакого различия между НСАС и плацебо группами по изменению ШСЦ за 2 года. Однако, при анализе post-hoc после разделения изучаемых групп на две подгруппы в соответствии со средней исходной ШСЦ (2,45 мм) мы обнаружили значительно меньшее изменение ШСЦ у пациентов, получавших НСАС, по сравнению с плацебо. Это привело нас к заключению о том, что НСАС могут оказывать потенциальный структурно-модифицирующий эффект, который дальнейшие более крупные проспективные исследования могут подтвердить. В таких будущих исследованиях схема исследования должна включать статистический анализ пациентов с более тяжелым повреждением на рентгенограммах в качестве исходного (т.е. те, кто имеет пограничное со средним исходное значение ШСЦ). Исходная ШСЦ ≤ 2 мм описывалась Dougados и соавт. как прогнозирующая ухудшение радиологической картины ОА бедра по сравнению с исходной ШСЦ > 2 мм (уровень превышения (УП) 2,11 95%, ДИ 1,3-3,44) [25]. Следует обратить внимание, что в настоящем исследовании плацебо подгруппа пациентов (спонтанный курс) с исходной ШСЦ $\leq 2,45$ мм и те, у кого исходная ШСЦ была $> 2,45$ мм, показали ежегодное уменьшение ШСЦ на 0,47 + 0,33 мм и 0,22 + 0,54 мм соответственно (т.е. УП 2,13, и это очень близко к тем данным, которые обнаружили Dougados и соавт.). Такие аналогичные уровни подтверждают, что наше исследование изучало общую популяцию пациентов с ОА бедра.

Goker и соавт. [26], изучающие прогрессирующее сужение суставного пространства при ОА беда, показали, что пациенты с ОА бедра должны быть разделены на 2 подгруппы: одна для пациентов с медленно прогрессирующим сужением (0,09 \pm 0,06 мм/г.), другая – для пациентов с быстро прогрессирующим сужением (0,42 \pm 0,24 мм/г.). В первом исследовании, направленном на точное измерение сужения суставной щели и имевшем своей целью определить степень сужения суставного пространства при ОА, Lequesne и соавт. [22, 27] определили разные скорости уменьшения ШСЦ: уменьшение суставного пространства через 3 года было 0,66 мм с широким диапазоном значений, выраженным большим СО = 0,70 мм. Ежегодный уровень сужения суставной щели у наших пациентов, если считать в общем (НСАС – 0,24 мм, плацебо – 0,30 мм/год) или при разделении на 2 подгруппы в соответствии с исходным значение ШСЦ, является постоянным, что и было показано в этом первом исследовании (0,22 мм/год) [22,27] и в исследованиях, опубликованных позднее [15, 26].

Результаты нашего исследования вызывают много вопросов и требуют комментариев. Следует помнить, что это исследование было задумано в 1990 г. Знания об ОА бедра, его рентгенологическом прогрессировании и методологии измерения анатомических изменений при ОА значительно расширились за последние 10 лет [27]. Некоторые публикации по этому вопросу были пересмотрены и изменены с момента начала этого исследования.

Это исследование было первым, привлечем на этапе отбора независимых наблюдателей для оценки соответствия пациентов по рентгенологическим критериям, таким образом отвечая на 2 следующих вопроса, как было рекомендовано Ravaut и Dougados [28]: 1) есть ли у пациента поражение ОА и 2) соответствует ли ШСЦ пациента критериям выбора: ШСЦ $> 20\%$ и $\leq 75\%$ нормальной ШСЦ

Рентгенологическое исследование должно проводиться в стандартных позициях, как сейчас рекомендуется различными группами исследователей и отдельными исследователями. Conrozier и соавт. показали, что ШСЦ зависит от веса, который должно выдерживать пораженное ОА бедро с ШСЦ $\leq 2,5$ мм, но не здоровое бедро [29]. Оценка анатомического прогрессирования сосредотачи-

валась на оценке прогрессировании сужения СШ путем измерения межкостной дистанции в самой узкой точке. Сегодня это самый рекомендуемый метод как при ОА бедра, так и при ОА колена [1, 2, 27, 28, 30-39]. Методология, используемая для интерпретации и измерения в нашем исследовании немного отличалась от предложенной сегодня. Во-первых, мы использовали двух рентгенологов, хотя многие авторы сейчас предпочитают единственного рентгенолога, выбранного из нескольких протестированных (для воспроизводимости результатов одного исследователя) [1, 27, 28]. Это обсуждалось в 90-х годах и было оставлено без изменения. Этот вопрос остается открытым, что делает возможным способ анализа данных с привлечением нескольких рентгенологов (т.е. приоритетный выбор наиболее точного рентгенолога, средних данных и др.). В нашем исследовании рентгенограммы читались попарно, но при неизвестной для рентгенолога временной последовательности этих снимков, что является современной методикой и наиболее экономично в установленных условиях для размеров выборки, как это было показано Auleley и соавт. [34].

Во-вторых, мы использовали штангенциркуль и миллиметровую линейку, а не 1/10-мм градуированное увеличительное стекло. Чтение снимков с использованием 1/10-мм градуированного увеличительного стекла, помещенного непосредственно на снимок с дистанцией между двумя точками, отмечаемой очень острым кончиком специального карандаша кажется более точной [27, 28]. Этот метод имеет лучшую воспроизводимость [35] и таким образом позволяет определять изменения более точно.

Демографические характеристики и исходные характеристики ОА бедра у наших пациентов аналогичны таковым исследователей, проведенных недавно [15, 16]. Были опубликованы данные нескольких исследований по изучению структурно-модифицирующего эффекта лекарственных средств. Поэтому на данный момент доступны некоторые данные. Индекс выбывших из данного исследования не слишком отличался от такового, опубликованного в предыдущих статьях, достигая статистически значимого уровня: 43% за 2 года в исследовании Дьерре и соавт. [36] и 54% за 3 года в продольном исследовании применения нестероидных противовоспалительных средств при ОА колена (оба исследования проводились по ОА колена), 47% в трехлетнем исследовании ОА бедра, проводимом Dougados и соавт. [15], и 34,5% в исследовании ОА колена, проводимом Reginster и соавт. [16] (количество пациентов, у которых не было первичных и конечных рентгенограмм по сравнению с нашим исследованием было 33,7%).

Клинические результаты, касающиеся симптоматики заболевания, в данном исследовании были неожиданными. Никакой разницы по клиническим параметрам между НСАС и плацебо группами обнаружено не было, что противоречит предыдущим результатам, показывающим значительное преимущество НСАС по сравнению с плацебо в 2 рандомизированных, контролируемых исследованиях по изучению влияния НСАС на выраженность симптомов ОА [12, 13]. У нас нет ясного объяснения этому. Возможно, следует учитывать значительное использование НПВС практически у всех пациентов при начале исследования, что может значительно исказить конечный результат. Более того, исследование планировалось не для выявления изменения симптоматики, а для выявления рентгенологических изменений.

По данному пилотному исследованию могут быть сделаны две категории выводов: 1) описанная выше схема измерения суставной щели [3, 22, 27] подтвердила свою пригодность в качестве метода, показывающего релевантные радиологические изменения при исследовании структурного эффекта. 2) второй вывод является своего рода показанием для будущих исследований. Хотя исследование не смогло выявить структурный эффект у всех пациентов, НСАС показали статистически значимое уменьшение прогрессирования сужения суставного пространства при

анализе post-hoc в подгруппе пациентов с более серьезным поражением по сравнению с плацебо. Эти результаты требуют подтверждения в большом, продолжительном, рандомизированном, контролируемом исследовании, и их клиническая обоснованность еще должна быть изучена.

ЛИТЕРАТУРА

- Altman R, Brandt K, Hochberg M, et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results of a Workshop. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1996. – Vol. 4. – P. 217-243.
- Dougados M, Devogelaer JP, Anfeld M, et al. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 1996. – Vol. 55. – P. 552-557.
- Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. // *J Rheumatol*. – 1994. – Vol. 21 Suppl 41. – P. 65-71.
- Bouvenot G. Considerations on the methodology of studies evaluating treatments for osteoarthritis. // *Rev Rhum Engl Ed*. – 1994. – Vol. 61. – P. 74-76.
- Dougados M. Clinical assessment of osteoarthritis in clinical trials. // *Curr Opin Rheumatol*. – 1995. – Vol. 7. – P. 87-91.
- Bellamy N, Kirwan J, Altman R, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis: consensus development at OMERACT III. // *J Rheumatol*. – 1997. – Vol. 24. – P. 799-802.
- Mauviel A, Daireaux M, Hartmann DJ, et al. Effets des insaponifiables d'avocat et de soja (PIAS) sur la production de collagène par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulars et fibroblastes dermiques. // *Rev Rhum Mal Ostéartic*. – 1989. – Vol. 56. – P. 207-211.
- Mauviel A, Loyau G, Pujol JP. Effet des insaponifiables d'avocat/soja (Piasclédine®) sur l'activité collagénolytique de cultures de synoviocytes rhumatoïdes humains et de chondrocytes articulars de lapin traités par l'interleukine 1. // *Rev Rhum Mal Ostéartic*. – 1991. – Vol. 58. – P. 241-245.
- Henrotin Y, Labasse A, Zheng SX, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on human articular chondrocytes metabolism. // *Clin Rheumatol*. – 1998. – Vol. 17. – P. 31-39.
- Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance expression of transforming growth factor 1 and 2 in cultured articular chondrocytes. // *Arthritis Rheum*. – 1999. – Vol. 42. – P. 148-156.
- Mazières B, Tempesta C, Tiechard M, Vaguier G. Pathologic and biochemical effects of a lipidic avocado and soya extract on an experimental post-contrastive model of OA. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1993. – Vol. 1. – P. 46.
- Blotman F, Maheu E, Wulwik A, et al. Mid-term efficacy and safety of avocado and soya unsaponifiables (ASU) in the treatment of knee and hip osteoarthritis: results of a three-month prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups, multicenter clinical trial. // *Rev Rhum Engl Ed*. – 1997. – Vol. 64. – P. 825-834.
- Maheu E, Mazières B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. // *Arthritis Rheum*. – 1998. – Vol. 41. – P. 81-91.
- Lequesne M, Méry C, Samson M, Gérard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. // *Scand J Rheumatol*. – 1987. – Vol. 65. Suppl. – P. 85-89.
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structural (radiological) effect of diacerein in osteoarthritis of the hip: a 3-year placebo-controlled study. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1999. – Vol. 7 Suppl A. – P. S31.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati L, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 251-256.
- Listrat V, Ayral X, Patarnello F, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure-modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1997. – Vol. 5. – P. 153-60.
- Lequesne M, Méry C. European guidelines for clinical trials of new rheumatic drugs. // *EULAR Bull*. – 1980. – Vol. 9 Suppl. – P. 171-175.
- Kellgren JH, Lawrence DM. Radiological assessment of osteoarthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 1957. – Vol. 16. – P. 494-502.
- Reis P, Nahal-Said R, Ravaud Ph, Dougados M, Amor B. Are radiological joint space width of normal hips asymmetrical? // *Ann Rheum Dis*. – 1999. – Vol. 58. – P. 246-249.
- Armbuster TG, Guerra J, Jr, Resnick D, et al. The adult hip: an anatomic study. // *Radiology*. – 1978. – Vol. 128. – P. 1-10.
- Lequesne M, Cadet C, Winkler P, Rodriguez P, Wilhelm F. How rapid is the narrowing of the joint space in primary osteoarthritis of the hip (OAH) within 3 years? Validity of its measure for a long term trial. // 17th ILAR Congress Rheumatol. – Rio de Janeiro, 1989. – P. 52.
- Huskisson EC. Measurement of pain. // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2. – P. 1127-1131.
- Europ Agency Eval Med Products. International Conference Harmonisation (ICH) Topic E9-Step 4 Consensus Guideline: note for guidance on statistical principles for clinical trials. – London: European Agency; 1998 Feb. 5. – P. 24-5.
- Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, et al. Radiological progression of hip osteoarthritis: definition, risk factors and correlations with clinical status. // *Ann Rheum Dis*. – 1996. – Vol. 55. – P. 356-362.
- Goker B, Aida M, Doughan AM, Schnitzer TJ, Block JA. Quantification of progressive joint space narrowing in osteoarthritis of the hip: longitudinal analysis of the contralateral hip after total hip arthroplasty. // *Arthritis Rheum*. – 2000. – Vol. 43. – P. 98-94.
- Lequesne M. Quantitative measurement of joint space during progression of osteoarthritis: Condrometry. // Kuettner K, Goldberg V, editors. *Osteoarthritis disorders*. Rosemont (IL) American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. – P. 427-444.
- Ravaud Ph, Dougados M. Radiographic assessment in osteoarthritis. // *J Rheumatol*. – 1997. – Vol. 24. – P. 786-791.
- Conrozier T, Lequesne MG, Tron AM, Mathieu P, Berdah L, Vignon E. The effects of position on the radiographic joint space in osteoarthritis of the hip. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1997. – Vol. 5. – P. 17-22.
- Altman RD, Fries JF, Bloch DA, et al. Radiographic assessment of progression in osteoarthritis. // *Arthritis Rheum*. – 1987. – Vol. 30. – P. 1214-1225.
- Ravaud Ph, Auleley GR, Chastang C, et al. Knee joint space width measurement: an experimental study of the influence of radiographic procedure and joint positioning. // *Br J Rheumatol*. – 1996. – Vol. 35. – P. 761-766.
- Ravaud Ph, Giraudeau B, Auleley GR, et al. Radiographic assessment of knee osteoarthritis: reproducibility and sensitivity to change. // *J Rheumatol*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1756-1764.
- Buckland-Wright C. Radiographic assessment of osteoarthritis: comparison between existing methodologies. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1999. – Vol. 7. – P. 430-433.
- Auleley GR, Giraudeau B, Dougados M, Ravaud PH. Radiographic assessment of hip

osteoarthritis progression: impact of reading procedures for longitudinal studies. // Ann Rheum Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 422-427.
 35. Lequesne M, Cadet C, Auleley GR. New techniques and reproducibility of the manual measurement of the osteoarthritic hip joint space. // Osteoarthritis Cartilage. – 2000. – Vol. 8. – P. 156.
 36. Dieppe P, Cushnagan J, Jasani MK, McCrae F, Watt I. A two-year placebo-controlled trial

of non-steroidal anti-inflammatory therapy in osteoarthritis of the knee. // Br J Rheumatol. – 1993. – Vol. 32. – P. 595-600.
 37. Huskisson EC, Berry H, Gishen P, Jubb RW, Whitehead J, LINK Study Group. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee: Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis Study Group. // J Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 1941-1946.

STRUCTURAL EFFECT OF AVOCADO/SOYBEAN UNSAPONIFIABLES ON JOINT SPACE LOSS IN OSTEOARTHRITIS OF THE HIP

M. Lequesne, E. Maheu, C. Cadet, R.L. Dreiser
 (Hôpital Léopold Bellan; Hôpital Cochi; Hôpital Bichat, Paris, France)

To evaluate the structural effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis (OA) of the hip. Methods. Patients with regular painful primary OA of the hip (European League Against Rheumatism 1980 criteria) and a joint space still 1 mm (Kellgren grade 1 to 3, assessed by an independent observer prior to inclusion) entered a prospective, multicenter, randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial of 2 years duration. Patients had at least a 6-month history of regular pain and an algo- functional index (AFI) 4. The primary assessment criterion was a decrease of the joint space width (JSW) on plain anteroposterior radiographs of the pelvis performed in standing position, measured at the narrowest points by 2 independent readers, previously tested and selected and blinded to both the treatment and the time sequence. Secondary criteria were standard clinical outcome measurements (AFI, pain on a visual analog scale, consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and patient's and investigator's global assessments). Results. One hundred sixty-three patients were included: 102 men and 61 women (mean age $63,2 \pm 8,7$ years). A total of 108 patients (72 men and 36 women; mean age $64 \pm 7,9$ years) were radiologically evaluable at $23,7 \pm 2,6$ months (ASU group; $n = 55$) and $23,7 \pm 3,2$ months (placebo group; $n = 53$). Overall comparison of the evolution of JSW showed no difference between the ASU and placebo groups, from $2,35 \pm 0,93$ to $1,87 \pm 1,10$ mm and from $2,5 \pm 0,94$ to $1,9 \pm 1,33$ mm, respectively (intergroup P value at end point = 0,9). When patients were divided into 2 subgroups according to the median value of the baseline JSW (2,45 mm), the joint space loss in the most severely affected subgroup of patients (baseline JSW median) was significantly greater in the placebo group than in the ASU group: from $1,69 \pm 0,58$ to $0,84 \pm 0,77$ mm ($-0,86 \pm 0,62$ mm) and from $1,66 \pm 0,42$ to $1,22 \pm 0,7$ mm ($-0,43 \pm 0,51$ mm), respectively ($P < 0,01$). The JSW 7 decrease was identical, with no difference in ASU and placebo groups, in the less severely affected subgroup of patients (baseline JSW > median). Clinical parameters in the 2 groups did not differ significantly throughout the study. Conclusion. This pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial failed to demonstrate a structural effect of ASU in hip OA. However, in a post-hoc analysis, ASU significantly reduced the progression of joint space loss as compared with placebo in the subgroup of patients with advanced joint space narrowing. These results suggest that ASU could have a structural effect but require confirmation in a larger placebo-controlled study in hip OA.

© СИМАШОВА М.В., ДЫДЫКИНА И.С., МАКСИМОВ Н.А., ЛЕСНЯК О.М., БЕНЕВОЛЕНСКАЯ Л.И. - 2007

ОСТЕОПОРОЗ: РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА. МНОГОЦЕНТРОВОЕ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА»

М.В. Симашова, И.С. Дыдыкина, Н.А. Максимов, О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская
 (ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов;
 Швейцарская фармацевтическая компания «Новартис»; Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, ректор – д.м.н., проф. С.М. Кутепов, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. О.М. Лесняк)

Резюме. С целью установить основные причины обращения к врачу пациентов с остеопорозом (ОП) в реальной амбулаторной практике, выделить факторы риска ОП и оценить их значимость, уточнить характер проводимого лечения, частоту и локализацию перенесенных переломов проведено одномоментное многоцентровое межрегиональное исследование с участием 264 врачей практического звена здравоохранения в рамках программы «Северная Звезда». Сбор данных осуществлялся путем однократного заполнения врачами специально разработанной анкеты. В исследование включено 8265 женщин и 922 мужчины в возрасте от 35 до 75 лет и старше, пришедших на амбулаторный прием в период в 2006 г. с ранее установленным диагнозом ОП. 5237 (57%) наблюдались с диагнозом первичный ОП, у 3950 (43%) - состояние расценено, как вторичный ОП. 57% всех обратившихся составили пациенты в возрасте 65 лет и старше. Установлено, что в реальной амбулаторной практике за помощью обращаются преимущественно пожилые пациенты, с тяжелым течением заболевания, с переломами в анамнезе. Наличие переломов, произошедших в течение 5 последних лет у 52% опрошенных и анализ характера проводимой терапии, свидетельствуют о неадекватном лечении пациентов, о недостаточном использовании препаратов патогенетического ряда.

Ключевые слова: остеопороз, «Северная звезда», реальная клиническая практика, обращения к врачу.

Всестороннее изучение остеопороза (ОП), как медицинской, так и социально-экономической проблемы, в нашей стране началось сравнительно недавно. Первые научные исследования, диссертационные работы, публикации

появились в начале 90-х гг. XX в. Следует отметить, что за короткий период времени ученым РФ удалось добиться больших результатов: получены данные о распространенности ОП и переломов в различных регионах страны,

изучены этиологические факторы заболевания и факторы риска переломов, патогенетические механизмы его развития, особенности течения и тяжесть состояния больных различными формами ОП, дана оценка эффективности способов традиционной лекарственной, ортопедической и немедикаментозной терапии, рассчитаны экономические затраты связанные с лечением.

Частота ОП в нашей стране составляет в среднем 30,5-33,1% среди женщин и 22,8-24,1% среди мужчин в возрасте 50 лет и старше [1]. Многоцентровое исследование (12 крупных городов), включавшее 1 394 250 жителей РФ в возрасте 50 лет и старше показало, что переломы, развившиеся при незначительной травме, являются серьезной проблемой здравоохранения: обнаружено в среднем 105,9 перелома шейки бедренной кости и 514,0 – костей предплечья на 100 тыс. человеко-лет наблюдения [2].

Благодаря созданию региональных центров по изучению остеопороза и координации усилий Центром профилактики остеопороза МЗ РФ, который был создан на базе ГУ Института ревматологии РАМН, удалось объединить специалистов (ревматологов, эндокринологов, гинекологов, травматологов-ортопедов, пульмонологов, гастроэнтерологов и др.), определить приоритеты. На регулярной основе проводится большая работа по совершенствованию знаний врачей разных специальностей и пропаганде знаний по ОП среди населения. Организованы многочисленные курсы и семинары, циклы лекций и конференции, школы по ОП для больных. Поиск групп риска развития остеопенического синдрома (предостеопороза) помогает создать благоприятные предпосылки для ранней диагностики и профилактики остеопороза.

Сегодня не надо убеждать в том, что ОП, так же как и сердечно-сосудистые болезни является мультифакторальным заболеванием, мультидисциплинарной проблемой. ОП существенно снижает качество жизни, является частой причиной инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. Однако, несмотря на это, в реальной практике врачи очень часто недооценивают степень тяжести пациентов с диагнозом ОП, не утруждают себя оценкой факторов риска развития переломов, в том числе повторных, не всегда назначают патогенетически обоснованную терапию. В связи с этим по инициативе Российской ассоциации по остеопорозу (РАО), при поддержке и участии швейцарской фармацевтической компании «Новартис» было проведено одномоментное многоцентровое межрегиональное исследование с участием врачей практического звена здравоохранения в рамках программы «Северная Звезда», цель которого установить основные причины обращения к врачу пациентов с ОП в реальной амбулаторной практике, выделить факторы риска ОП и оценить их значимость, уточнить характер проводимого лечения, частоту и локализацию перенесенных переломов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом ОП в возрасте 18 лет и старше, пришедшие на амбулаторный прием к врачу в период с 01.01 по 30.11.2006 г. Обратилось 9 187 больных ОП, в том числе 8 265 (90%) женщин и 922 (10%) мужчины.

Всем пациентам диагноз был установлен ранее на основании жалоб, осмотра, изучения анамнеза и факторов риска ОП, указаний на переломы костей при минимальной травме, сопутствующих заболеваний и проводимой терапии, в соответствии с общепринятыми клиническими и лабораторными методами обследования. Диагноз подтвержден рентгенологически (у большинства пациентов выполнены спондилограммы грудного или поясничного отдела позвоночника в двух проекциях), а также результатами денситометрии и оценкой минеральной плотности костной ткани (МПК) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1994).

Исследование проводилось в 30 городах России (Москве, Санкт-Петербурге, Туле, Ярославле, Воронеже, Ростове на Дону, Нижнем Новгороде, Екатеринбурге,

Перми, Кемерово, Тюмени, Иркутске, Хабаровске, Владивостоке и др.) с участием 264 квалифицированных врачей различных специальностей, которые ведут регулярный амбулаторный прием пациентов с ОП. В исследовании приняли участие 114(43%) ревматологов, 48(18%) травматологов-ортопедов, 34(13%) невропатологов, 24(9%) эндокринологов, 19(7%) терапевтов и врачей общей практики, 9(3%) гинекологов, 7(3%) кардиологов, 3(1%) пульмонолога, 3(1%) радиолога, 2 (1%) геронтолога, 1(<1%) хирург.

Сбор данных осуществлялся путем однократного заполнения врачами анкеты, разработанной совместно с РАО. Специально разработанная анкета включала оценку анамнестических данных пациента, факторов риска ОП и переломов, сведения о перенесенных (за последние 5 лет) переломах костей и их локализации, причины обращения к врачу, характер предшествующего лечения.

Обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft Excel 7.00.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование были распределены по группам в зависимости от возраста (табл. 1). Большинство – 77% составили больные в возрасте старше 55 лет. Среди них преобладали пациенты в возрасте от 66 до 75 лет, их количество составило 3169 (35%) чел. Среди обратившихся большинство были женщины – 8265 чел. Соотношение мужчин к женщинам 1:9. Однако в возрастных группах моложе 35 лет и от 36 до 45 лет это соотношение составляет 1:2 и 1: 3 соответственно, а в возрасте от 66 до 75 лет – 1:16.

Таблица 1. Распределение пациентов с остеопорозом по возрасту.

Возраст пациентов	Число больных	%	мужчины	%*	женщины	%**
35 и менее	341	4%	105	11%	236	3%
36 – 45	377	4%	99	11%	278	3%
46 – 55	1317	14%	177	19%	1140	14%
56 – 65	1957	21%	178	19%	1779	22%
66 – 75	3169	35%	189	21%	2980	36%
76 и старше	2026	22%	174	19%	1852	22%
Всего:	9187	100%	922	100%	8265	100%

*% – к числу всех мужчин; %** – к числу всех женщин

По мере увеличения возраста происходит значительное увеличение женщин в каждой возрастной группе: от 3% в группах молодых больных (до 35 лет и от 36 до 45 лет), 14% в группе женщин от 46 до 55 лет и до 36% в возрасте от 66 до 75 лет. Исключение составляют больные 76 лет и старше, их количество сопоставимо с количеством пациенток в возрасте от 56 до 65 лет и составляет 22%.

Молодых мужчин в обеих группах (до 35 лет и от 36 до 45 лет) также примерно одинаково, около 11% от числа всех мужчин, но значительно больше, чем женщин этого возраста. По мере увеличения возраста доля мужчин в каждой возрастной группе увеличивается незначительно, больше всего мужчин в возрасте от 66 до 75 лет (21%), в остальных анализируемых группах – по 19%.

Анализ причин обращения пациентов с ОП к врачу, показал, что плановое обследование и получение рекомендаций по лечению ОП является основной причиной для 4747 (52%) больных, другое заболевание – для 3406 (37%). У 798 (10%) пациентов ранее предъявляемые жалобы не расценены как болезнь. На плановый просмотр явилось 492 (5%) больных. Повышенное внимание к своему здоровью отмечено у 259 (3%) пациентов. Административной причиной обращения были 23 (<1%) случая.

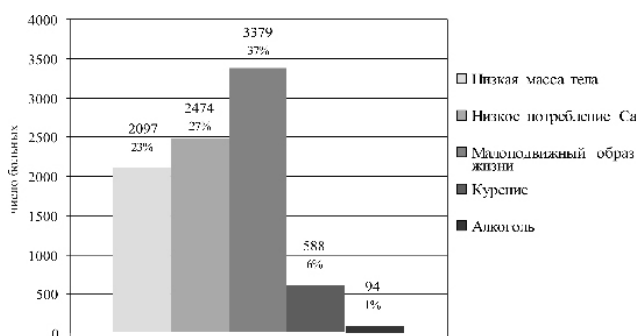
В соответствии с классификацией ОП больные распределены в две группы. В группе больных с первичным ОП оказалось 5237 (57%) чел., в том числе с постменопаузальным ОП 2039 (39%) человек и сенильным – 3198

(61%). Другая группа – это пациенты, у которых ОП вторичный, следствие или осложнение основного заболевания, проводимой лекарственной терапии (например, глюкокортикоидами (ГК), антиконвульсантами, антикоагулянтами, цитостатиками в высоких дозах). Группа больных с вторичным ОП несколько меньше – 3950 (43%) чел.

Все факторы риска развития ОП и связанных с ним переломов разделены на модифицируемые (потенциально изменяемые) и немодифицируемые. Отмечено наличие 8 632 (25%) модифицируемых и 25 978 (75%) немодифицируемых факторов. В среднем каждый пациент отметил 4 фактора риска развития ОП и переломов.

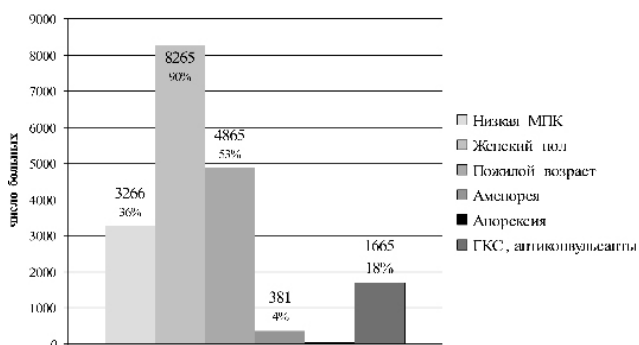
Малоподвижный образ жизни ведет каждый третий пациент – (3 379 (37%) чел.). Каждый четвертый – имеет низкую массу тела (2097 (23%) чел.) и недостаточно потребляет кальция с продуктами (2474 (27%) чел.). Курят 588(6%) больных ОП, употребляют алкоголь – 94 (1%) (рис. 1).

Рисунок 1. Модифицируемые факторы риска остеопороза.



Женский пол (90% больных), пожилой возраст у 4865(53%), низкие значения минеральной плотности костной ткани у 3266 (36%) человек, аменорея в анамнезе у 381 (4%) женщин, прием ГК или антиконвульсантов 1665 (18%) рассматриваются как немодифицируемые факторы риска ОП (рис. 2).

Рисунок 2. Немодифицируемые факторы риска остеопороза.

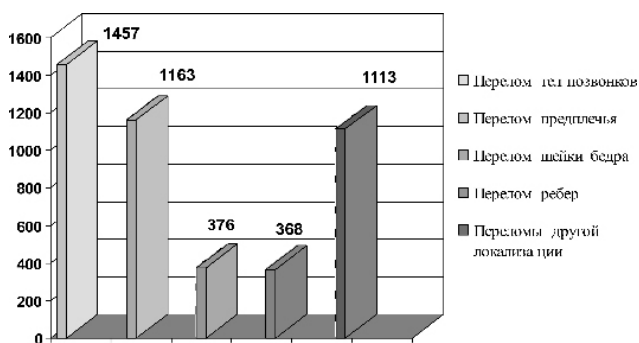


2984 (32%) чел. сообщили о переломах, которые возникли у них в возрасте старше 50 лет, 600 (7%) – отметили наличие остеопоротических переломов у родственников первой степени родства, а 699 (8%) – остеопороза у членов семьи.

Анализ анамнестических данных и медицинских документов 8593 больных ОП (в остальных анкетах этот раздел не заполнен), подтверждающих наличие переломов в течение последних 5 лет показал, что 4477 (52%) чел. имели переломы на фоне минимальной травмы. У 1457 (33%) из них были диагностированы переломы позвонков, у 1163 (26%) – переломы костей

предплечья. 376 (8%) больных ОП перенесли перелом шейки бедренной кости, примерно столько же – 368 (8%) переломы ребер. Переломы другой локализации отмечены у 1113 (25%) больных (рис. 3).

Рисунок 3. Локализация переломов возникших на фоне минимальной травмы в течение последних 5 лет.



У больных с первичным и вторичным ОП проведен сравнительный анализ распределения частоты переломов, в зависимости от возраста, возникших на фоне минимальной травмы в течение последних 5 лет (табл. 2). Установлено, что частота возникновения переломов как в группе больных с первичным ОП, так и в группе больных с вторичным ОП сопоставима и составляет в среднем 51% и 53% соответственно. Частота переломов нарастает по мере увеличения возраста больных в обеих группах.

Сравнивая частоту возникновения переломов у пациентов с первичным и вторичным ОП молодого возраста (до 35 лет и от 36 до 45 лет) установлено, что при вторичном ОП этот показатель высокий и составляет 48% и 44% соответственно, в то время как, при первичном ОП около 27%. По мере увеличения возраста пациентов, как с первичным, так и с вторичным ОП во всех анализируемых возрастных группах наблюдается сопоставимое нарастание частоты возникновения переломов. Так, у пациентов в возрасте от 46 до 55 лет с первичным ОП распространенность переломов составляет 43%, а у пациентов с вторичным ОП – 47%; в возрастной группе от 56 до 65 лет – 50% и 56% соответственно; в возрасте от 66 до 75 лет – 54% и 58% соответственно; а в возрасте 76 лет и старше – 51% и 59% соответственно.

Анализируя, характер проводимого предшествующего лечения ОП установлено, что патогенетически обоснованную терапию получали 4589 (50%) больных ОП. Бисфосфонаты были назначены 7% больным, в том числе 167 (2%) получали фосамакс, а 458 (5%) – ксидифон. Альфакальцидол получали 1363 (15%) больных. Кальцитонин лосося (миакальцик) был назначен 2601 (28%), в том числе в виде внутримышечных инъекций 432 (4,5%), в виде назального спрея 2169 (23,5%) больным.

При установленном диагнозе ОП 4 598 (50%) пациентов получали только препараты кальция и нативного витамина D. При этом, у 1682 (18%) человек лечение осуществлялось с использованием монотерапии препаратами

Таблица 2. Распределение частоты переломов возникших в течение последних 5 лет по возрастным группам пациентов при первичном и вторичном ОП (n = 8 593)

Возраст	Первичный остеопороз		Вторичный остеопороз	
	обследовано пациентов	наличие переломов n %	обследовано пациентов	наличие переломов n %
35 и менее	8	3 n/a	328	158 48%
36 - 45	64	17 27%	448	197 44%
46-55	463	199 43%	826	387 47%
56-65	1119	558 50%	897	499 56%
66-75	1646	892 54%	1598	922 58%
76 и старше	758	388 51%	438	258 59%
Всего:	4058	2057 51%	4535	2421 53%

кальция, а у 2 916 (32%) больных – назначением комбинации кальция и витамина D.

Отличием данной работы от работ по эпидемиологическим аспектам ОП в различных популяциях является возможность продемонстрировать срез больных ОП в реальной амбулаторной практике в многоцентровом межрегиональном исследовании с участием врачей различных специальностей.

Установлено, что снижение МПК начинается с 45-50 лет, но риск ОП значительно увеличивается после 65 лет [3]. Возраст 65 лет и старше рассматривают как предиктор перелома костей [4]. Женщины имеют более высокий риск ОП. Это связано с особенностями гормонального статуса, с меньшими размерами костей и общей меньшей костной массой [3]. Женщины теряют костную массу быстрее и в большем количестве. Потеря костной массы у женщин составляет 0,86-1,21% в разных участках скелета, а у мужчин 0,04-0,9% [3]. Женский пол относят к факторам риска ОП и переломов. В наше исследование было включено 90% женщин. Пациенты старше 65 лет составили 57%. В этой возрастной группе мы наблюдаем максимальную частоту возникновения переломов.

Низкий индекс массы тела является индикатором низкой МПК [5]. Низким считается индекс массы тела < 20 кг/м², а низкой масса тела < 57 кг [6]. У людей с семейным анамнезом ОП наблюдается более низкая МПК. Считается, что это связано с низким пиком костной массы в семьях [6]. Семейный анамнез включает не только диагноз ОП, но и наличие перелома при минимальной травме у родственников (матери, отца и сестер) в возрасте старше 50 лет [3, 5]. В нашем исследовании примерно каждый четвертый имеет низкую массу тела. Около 7% пациентов указали на наличие остеопоротических переломов у родственников, а 8% сообщили о ОП у членов семьи.

Большое значение имеют переломы на фоне минимальной травмы у женщин 40-45 лет и старше. Они свидетельствуют о предрасположенности к переломам и позволяют прогнозировать риск последующих переломов. У людей с переломом любой локализации риск последующего перелома в 2,2 раза выше [3]. Для прогноза имеют значение число и локализация переломов. Так, после перелома позвонка риск перелома другого позвонка в течение года составляет 19,2%, риск перелома шейки бедра 13,3%. Наличие у женщин компрессионных переломов позвонков повышает риск последующих в 7,4 раза. Переломы предплечья могут предшествовать переломам позвонков и бедра, а предыдущие переломы бедра увеличивают риск последующих переломов данной локализации [3, 5, 7]. В нашем исследовании 32% пациентов сообщили о переломах на фоне минимальной травмы в возрасте старше 50 лет. У 4477 (52%) человек переломы произошли в течение 5 последних лет, в том числе у 1457 больных это были переломы позвонков, у 1163 – костей предплечья, у 376 – переломы шейки бедра и у 368 – ребер.

В популяции больные с вторичным ОП составляют около 15%. В реальной амбулаторной практике, отмечено большое число больных вторичным ОП (43%), в том числе 17% молодых больных (до 45 лет). Среди молодых отношение мужчин к женщинам составляет 1:3. Затем, после 65 лет, количество больных первичным и вторичным ОП становится сопоставимым, а отношение мужчин к женщинам – 1:16. У молодых больных с вторичным ОП, частота переломов достаточно высокая, составляет 44-48% и сопоставима с пациентами старшего возраста.

По результатам одномоментного эпидемиологического исследования 2375 женщин в возрасте старше 45 лет (средний возраст 67,7±7,6 лет), наблюдавшихся в Городской поликлинике №5 Департамента здравоохранения г. Москвы [8] было установлено, что 31,1% из них имели 890 переломов разной локализации в возрасте после 40 лет. Наибольшее количество переломов локализовалось в области предплечья (50,3%), максимум частоты переломов приходился на возраст 60-69 лет (41,5%). В этом

же возрасте отмечалось максимальное количество переломов проксимального отдела бедра (46,1%). В возрасте 70-79 лет переломов произошло значительно меньше, чем у более молодых (50-59, 60-69 лет), автор объясняет данный факт меньшей активностью пациентов в этом возрасте. В нашем исследовании не получено значительного уменьшения частоты переломов у пожилых больных, более того, максимум переломов (59%) отмечен в группе больных вторичным ОП в возрасте 76 лет и старше.

В нашем исследовании 18% больных принимали ГК или антиконвульсанты. Установлено, что системная терапия ГК приводит к быстрой потере МПК. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год, достигая 30% в первые 6 месяцев лечения. Более высокая скорость снижения МПК по сравнению с физиологической отмечается в течение всего периода лечения [9,10]. В процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань [11,12], в связи с чем переломы костей скелета могут быть различной локализации (позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, трубчатые кости).

Современные подходы к профилактике и лечению ОП [4,14,15] предполагают обязательное назначение патогенетических препаратов, замедляющих резорбцию костной ткани или стимулирующих ее формирование (бисфосфонаты, миакальцик, альфакальцидол и др.). Выбор препарата зависит от того, какой механизм ремоделирования костной ткани нарушен [13]. Кальций и витамин D показаны для профилактики ОП у женщин в постменопаузе с нормальной МПК или остеопенией. Препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения ОП, однако данная комбинация недостаточна для монотерапии установленного ОП [4]. Среди наших больных с установленным диагнозом ОП только 30% получали антирезорбтивные препараты с доказанным терапевтическим эффектом (2% фосамакс и 28% миакальцик). В то время как у 50% больных ОП лечение проводилось препаратами кальция (18%) или комбинацией кальция и витамина D (32%).

Таким образом, ОП – это мультифакториальное заболевание со сложным патогенезом, широко распространенное среди населения, особенно среди лиц пожилого возраста. Впервые проведенное одномоментное многоцентровое межрегиональное исследование с участием врачей практического звена здравоохранения по оценке факторов риска остеопороза и переломов, анализу диагностики и фармакотерапии заболевания, показало, что в реальной амбулаторной практике за помощью обращаются преимущественно пожилые пациенты, с тяжелым течением заболевания, с переломами в анамнезе. Наличие переломов, произошедших в течение 5 последних лет у 52% опрошенных и анализ характера проводимой терапии, свидетельствуют о неадекватном лечении пациентов, о недостаточном использовании препаратов патогенетического ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководство по остеопорозу. – М.: БИНОМ, 2003. – С. 10-53.
2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. и др. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России // Остеопороз и остеопатия. -1999.-№3.-С.2-6.
3. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ.-2002.-Vol. 167, №10.-Suppl.-P.S1-S34.
4. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу/ Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.-171с.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 71: Management of osteoporosis: a national clinic guideline, June 2003. www.sign.ac.uk
6. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd edition, July 2004. www.icsi.org
7. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice.-2003.-V.9.-№6.-P.545-464.
8. Торопцова Н.В. эпидемиология, первичная профилактика и лечение постменопаузального остеопороза в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. - М., 2007. -44с.
9. Gennari C., Imbimbo B. Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. // Calcif. Tiss. Int. – 1985. – Vol. 37. – P. 592-593
10. Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. // J. Bone Miner. Res. – 1992. – Vol. 7. – P. 1063-1069

11. Rizzato G., Tosi G., Schiraldi G., et al. Bone protection with salmon calcitonin (sCT) in the long-term steroid therapy of chronic sarcoidosis. // Sarcoidosis. – 1988. – Vol. 5. – P. 99-103
12. Laan R.F.J.M., Buijs W.C.A.M., van Erning L.J.T.O., et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. // Calcif. Tiss. Int. – 1993. – Vol. 52. – P. 5-9

13. Родионова С.С., Балберкин А.В., Колондаев А.Ф. и др. Принципы патогенетически обоснованного лечения первичного остеопороза: Пособие для врачей. – М., 2003. – 25 с.
14. Ершова О.Б. Современные подходы к профилактике остеопороза // Качество жизни. Медицина. 2006.-№5(16).-С.69-75.
15. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза // Consilium medicum. – 2000. – №2(6). – С.240-244.

OSTEOPOROSIS: THE REAL PRACTICE. MULTICENTRAL INTERREGIONAL RESEARCH WITHIN THE LIMITS OF THE PROGRAM “NORTHERN STAR”

M.V.Simashova, I.S.Dydykina, N.A.Maxim, O.M.Lesnyak, L.I.Benevolenskaya
(Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Science, Moscow,
Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia)

With the purpose to establish principal causes of the reference to the doctor of patients with osteoporosis (OP) in a real out-patient practice to allocate risk factors OP and to estimate their importance, to specify character of conducted treatment, frequency and localization of the transferred crises the one-stage multicentral inter-regional research with participation of 264 doctors of a practical part of public health services within the limits of the program “Northern Star” has been conducted. Data gathering was carried out by unitary filling with doctors of specially developed questionnaire. 8265 women and 922 men are included in research in the age of from 35 till 75 years and more senior, come on outpatient reception hours during in 2006 with earlier established diagnosis OP. 5237 (57%) were observed with the diagnosis primary OP, at 3950 (43%) – the condition is regarded, as secondary OP. 57 all addressed were made by patients in the age of 65 years and more senior. It is established, that in a real out-patient practice mainly elderly patients, with severe course of disease, with crises in the anamnesis more often address for help. Presence of the fractures which have occurred within last 5 years in 52 interrogated and analysis of character of conducted therapy, testify to inadequate treatment of patients, about insufficient use of preparations of pathogenetic type.

© ФИЛАТОВА И.В., РАСКИНА Т.А. - 2007

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ

И.В.Филатова, Т.А.Раскина

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Т.А. Раскина, Кемеровский областной клинический госпиталь для ветеранов войн, гл. врач – И. Шибакова)

Резюме. С целью оценить особенности липидного профиля у женщин с гипертонической болезнью (ГБ) в постменопаузе в зависимости от состояния минеральной плотности кости (МПК) обследовано 50 женщин с диагнозом ГБ (основная группа) и 27 женщин с нормальным артериальным давлением (АД) (контрольная группа). Определяли МПК и липидный спектр крови. У женщин с ГБ снижение МПК встречается достоверно чаще, чем у женщин без ГБ. У пациенток с нормальным АД и с остеопеническим синдромом (ОПС) атерогенные показатели липидного профиля достоверно выше, чем у женщин с нормальным АД и нормальной МПК. Полученные данные позволяют предположить, что ОПС в большей степени ассоциируется с гиперлипидемией, чем повышенное АД.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, гипертоническая болезнь.

Остеопороз (ОП) и сердечно-сосудистая патология (ССП) – одни из самых распространенных заболеваний в России [8]. С позиции междисциплинарного подхода в кардиологии и ревматологии обсуждается роль остеопенического синдрома (ОПС) как независимого фактора риска кардиоваскулярных событий [4, 5, 6]. Так, доказано, что каждое снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) проксимального участка лучевой кости на одно стандартное отклонение увеличивает риск преждевременной смерти (не связанной с остеопоротическими переломами) на 40% в течение последующих 2 лет и особенно смерти от геморрагического или ишемического инсульта [13]. Примечательно, что снижение МПК ассоциируется с риском развития инсульта в большей степени, чем повышение АД [10]. Отмечено, что распространенность как ССП, так и ОП возрастает в период постменопаузы [8]. Имеющиеся данные по факторам риска ОП и ССП позволяют предположить общность развития данных заболеваний. Согласно ряду проведенных исследований и обзоров литературы [5, 6, 7] можно предположить, что общим механизмом развития ОП и ССП является дефицит кальция и витамина D. Опубликованы работы, демонстрирующие положительное влияние статинов, снижающих уровень липидов в крови и риск сердечно-сосудистых катастроф,

на процессы костного ремоделирования [9, 11]. Таким образом, исследования взаимосвязи ССП и ОП являются актуальной проблемой современной медицины.

Материалы и методы

В обследование включены 50 женщин (средний возраст 55,4±4,47 лет) в физиологической менопаузе длительностью более 1 года (средняя длительность менопаузы составила 5,7±4,22 года, возраст наступления менопаузы – 49,5±2,39 лет) с документально подтвержденным диагнозом гипертонической болезни (ГБ) II стадии, умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска длительностью более года. Все больные получали гипотензивную терапию: ингибиторы АПФ – 16 (32%) чел., б-адреноблокаторы – 12 (24%), антагонисты кальциевых каналов – 6 (12%), комбинированная терапия – 8 (16%). Эпизодический прием препаратов (различных фармакологических групп) отмечался у 8 (16%) человек. При включении в исследование стойкая компенсация ГБ отсутствовала у всех пациенток. Критерии исключения из исследования: наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани (гиперкортицизм, ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паращитовидных и щитовидной желез, синдром мальабсорбции, частичная

или полная гастрэктомия, медикаментозная менопауза, алкоголизм, синдром длительной неподвижности, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, приём препаратов, приводящих к изменению костной ткани (эстрогенов и их аналогов, глюкокортикоидов, анаболических стероидов, кальцитонина, бисфосфонатов, витамина Д и препаратов кальция, диуретиков), прием гиполлипидемической терапии, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, отказ от участия в исследовании. Контрольную группу составили 27 женщин без ГБ, сопоставимых по возрасту (средний возраст – 54,3±2,97, p=0,66), длительности менопаузы (средняя длительность менопаузы – 4,2±2,90 лет, p=0,30), возрасту наступления менопаузы (средний возраст наступления менопаузы 50,3±2,02 года, p=0,23) и факторам риска ОП. Для изучения факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при ГБ использовались Российские рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии” (Москва, 2004 г.) [1] и краткие Российские рекомендации “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” (Москва, 2005 г.) [2]. Для оценки факторов риска ОП использованы показатели модифицированного опросника Европейского исследования ОП (EVOS) [12, 15]. МПК определяли методом двухэнергетической абсорбциометрии с помощью стационарного рентгенологического двухэнергетического костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США) по Т-критерию (ВОЗ, 1994). Т-критерий выражали в величинах стандартных отклонений (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей. Степень изменения МПК оценивалась по количеству гидроксипапата на единицу площади поперечного сечения в г/см². Величина SD до -1 расценивалась как норма, от -1 до -2,5 – остеопения, ниже -2,5 – ОП. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Т-критерия в определяемых точках. Содержание ОХС, ТАГ и ХС-ЛПВП в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы “Olvex”. ХС-ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald:

$$\text{ХС-ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ТАГ} / 2,2) - \text{ХС-ЛПВП} [14].$$

КА рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым:

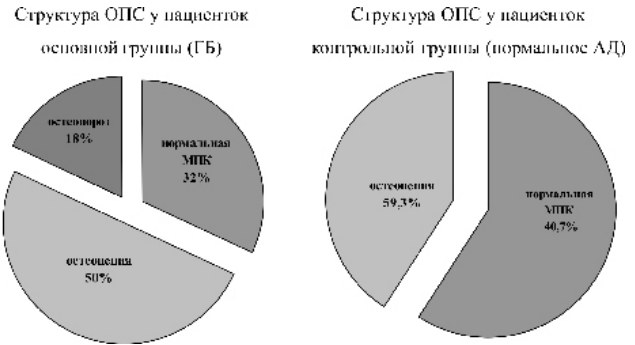
$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП}) / \text{ХС-ЛПВП} [3].$$

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ “STATISTICA” версии 6.0 и “SPSS 13” для Windows. Измеряемые величины представлены как среднее значение ± среднее квадратичное отклонение. Сравнение распределений в группах наблюдения проводилось по величине χ^2 . Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Анализ силы связи количественных признаков проводили, используя коэффициент парной линейной корреляции Спирмена. Для всех видов анализа различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что Т-критерий по данным денситометрии в группе женщин с ГБ имел достоверно более низкие значения, чем у женщин с нормальным АД. Так, в группе женщин с ГБ Т-критерий составил -1,47±1,05, в контрольной группе – -0,79±0,85 (p=0,003) (рис.1). В группе пациенток с ГБ нормальные показатели МПК выявля-

Рисунок 1



ны у 16 (32%) человек, у пациенток контрольной – у 16 (59%) (p=0,021, $X^2 = 5,364$). Остеопения диагностирована у 25 (59%) обследуемых основной группы и у 11 (40,7%) – контрольной (p=0,437, $X^2=0,437$). ОП отмечен у 9 (18%) женщин с ГБ, в контрольной группе пациенток ОП не был зарегистрирован ни в одном наблюдении (p=0,019, $X^2=5,503$). Проведен анализ оценки коронарного риска (по шкале SCORE) в основной и контрольной группах. Отмечено, что средний риск у пациенток основной группы составил 2,3±1,6%, контрольной – 0,8±0,46 (p<0,001). Таким образом, у женщин основной группы выявлен более высокий суммарный коронарный риск. Липидный профиль изучен у всех включенных в исследование пациенток основной и контрольной групп. В обеих группах выявлены повышенные концентрации ОХС и ХС-ЛПНП

Таблица 1. Показатели липидного спектра у женщин основной и контрольной групп

Показатель липидограммы	I группа	II группа	p
ОХС	5,6±0,75	5,6±1,00	0,93
ХС-ЛПВП	1,5±0,33	1,5±0,26	0,70
ХС-ЛПНП	3,3±0,74	3,5±0,66	0,24
ТАГ	1,7±0,74	1,4±0,40	0,11
КА	2,9±0,87	2,8±0,42	0,73

(табл. 1). Показатели ХС-ЛПВП, ТАГ и КА регистрировалась в пределах оптимальных значений: ОХС<5,0 ммоль/л, из которых ХС-ЛПНП<3,0 ммоль/л и ХС-ЛПВП>1,2 ммоль/л (у женщин), ТГ<1,7 ммоль/л, КА<4 у.е.) [2]. Значимых различий концентраций показателей липидного профиля в исследуемых группах не выявлено. В зависимости от значений Т-критерия обе группы (основная и контрольная) были разделены на 2 подгруппы: подгруппа I А – женщины с ГБ и нормальной МПК (n=16), I В – с ГБ и ОПС (n=34), II А – женщины с нормальным АД и нормальной МПК (n=16), II В – женщины с нормальным АД и с ОПС (n=11). Проведен корреляционный анализ суммарного коронарного риска в выделенных подгруппах. Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между коронарным риском и значением Т-критерия в IА подгруппе (пациентки с ГБ и нормальной МПК) ($r = -0,68$, p=0,004) и отрицательная связь высокой силы в подгруппе II А (пациентки с нормальным АД и нормальной МПК) ($r = -0,8$, p= 0,0001). Таким образом, для женщин без ОПС характерно увеличение степени коронарного риска при снижении показателей МПК. При проведении корре-

Таблица 2. Показатели липидного спектра у женщин основной и контрольной групп в зависимости от МПК

Показатель липидного спектра	I группа (n=50)		II группа (n=27)		p (IA vs IB)	p (IIA vs IIB)	p (IA vs IIA)	p (IA vs IIB)	p (IB vs IIB)	p (IB vs IIA)
	I A (n=16)	I B (n=34)	II A (n=16)	II B (n=11)						
ОХС	5,5±0,83	5,6±0,72	5,3±1,02	6,1±0,84	0,69	0,03	0,37	0,16	0,12	0,24
ХС-ЛПВП	1,5±0,39	1,5±0,30	1,5±0,30	1,5±0,31	0,63	0,60	0,87	0,66	0,91	0,46
ХС-ЛПНП	3,2±0,70	3,3±0,75	3,3±0,69	3,8±0,51	0,64	0,03	0,88	0,02	0,06	0,96
ТАГ	1,7±0,63	1,7±0,79	1,4±0,24	1,5±0,59	0,80	0,52	0,28	0,12	0,41	0,24
КА	2,8±0,96	2,9±0,84	2,6±0,39	3,0±0,37	0,94	0,05	0,57	0,59	0,52	0,27

ляционного анализа значимой связи между показателями липидного профиля и Т-критерием не было выявлено ни в одной из подгрупп. При сравнении показателей липидного профиля в подгруппах выявлено, что у женщин с нормальным АД и с ОПС показатели ОХС, ХС-ЛПНП и КА были достоверно выше, чем у пациенток и нормальным АД и ОПС. Для группы пациенток с нормальными показателями АД и с ОПС показатели ХС-ЛПНП были достоверно выше в сравнении с женщинами с ГБ и ОПС (табл. 2). Полученные данные позволяют предположить, что ОПС в большей степени ассоциируется с гиперхолестеринемией, чем повышенное АД.

Предполагается, что ОП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [4]. Снижение МПК увеличивает риск общей смертности на 41%, сердечно-сосудистой смертности – на 106%, причём, при многовариантном анализе МПК была наиболее мощным независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин, особенно среди женщин [10, 13]. В настоящем исследовании выявлено, что у женщин с ГБ снижение МПК встречается значимо чаще, чем у женщин без ГБ. Отмечается зависимость увеличения степени коронарного риска у женщин с нормальными показателями Т-критерия (как с ГБ, так и без нее) при снижении показателей МПК. Выявлено, что в подгруппе женщин с нормальным АД и с ОПС показатели ОХС, ХС-ЛПНП и КА достоверно выше, чем у пациенток без ГБ и нормальной МПК. В группе пациенток нормальным АД и с ОПС показатели ХС-ЛПНП были достоверно выше аналогичных показателей женщинами с ГБ и ОПС. Таким образом, полученные данные указывают на то, что атерогенные изменения в липидном профиле более характерны для пациенток с ОПС, чем для женщин с ГБ. Результаты данного исследования позволяют

предположить, что нарушения липидного обмена являются одними из звеньев патогенеза ОП, как и ССЗ. Учитывая многочисленные противоречивые литературные данные о взаимосвязи данных патологических процессов, дальнейшие исследования проблемы ОП и ССЗ представляется важной задачей современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Прил. – С.1-18.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Краткие Российские рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – С.1-18.
3. Климов А.Н. Никудькина Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. 1995. – 180 с.
4. Маличенко С.В. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в развитии, профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита // Consilium Medicum. – 2005. - Т. 7, №38. – С.1464-1475.
5. Маличенко С.В., Колосова И.Р., Варезкина И.А. Первичный остеопороз: взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой системы у пожилых // Consilium Medicum. – 2004. - Т. 6, №12. С.1032-1043.
6. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечной сосудистой системы // Кардиология. – 2002. - №3. - С.80-82.
7. Скрипникова И.А. Взаимосвязь генерализованного остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом у женщин постменопаузального периода // Остеопороз и остеопатии. – 2001. – №3. С. 27 – 33.
8. Хозянова Н.Ю., Брук Т.В., Ковалёв А.И., Борсуков А.В. Взаимосвязь показателей структурно-геометрического ремоделирования сердца и минеральной плотности костной ткани при гипертонической болезни // Российский кардиологический журнал. – 2007. - №2. - С.57-60.
9. Шварц Г.Я. Статины и формирование кости. // Остеопороз и остеопатии. – 2003. - №3. С. 17 – 20.
10. Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. // Stroke. – 1993. - Vol.24. - P.940-946.
11. Garret I.R., Gutierrez J., Mundy G. R. Statins and bone formation. // Curr. Pharm. Design. – 2001. – V. – P. – 715 – 736.
12. Mattis C., Weber U., O'Neill T.W., Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study [EVOS]. // Osteoporosis int. – 1998. – Vol.8. – P.72-364
13. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density / Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.M. et al. // Lancet. – 1991. - Vol.338. – P.355-358.
14. Thompson G.R. Handbook of Hyperlipidemia. – 1990.
15. O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J., et al. The Prevalence of Vertebral Deformity in European Men and Women The EVOS-Study. // J. BMR. – 1997. – Vol.11. – №7. – P.1010-1017

PARTICULARITIES OF LIPID PROFILE OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON BONE MINERAL DENSITY

I.V. Filatova, T.A. Raskina
(Kemerovo State Medical Academy, Russia)

The objective was to estimate particularities of lipid profile in postmenopausal women with essential arterial hypertension (AH) depending on bone mineral density. 50 postmenopausal women with AH (experimental group) and 27 women with normal blood pressure (BP) (control group) were included in the study. Were determined bone mineral density (BMD) and lipid profile. It was found out that BMD of women with AH was significantly less than BMD of women with normal BP. Women with normal BP and osteopenic syndrome (OPS) had considerably higher atherogenic fractions of lipid profile, then in women with normal BP and normal BMD. This data supposed that OPS significantly associated with hyperlipidemia than increased BP.

© КИСЕЛЕВА А.Г., ОРЛОВА Г.М., БЕРДНИКОВА И.А., ФЕРЕФЕРОВА Н.М. – 2007

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.Г. Киселева, Г.М. Орлова, И.А. Бердникова, Н.М. Фереферова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н. Г.М. Орлова;
Иркутская государственная областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Сравнительный анализ двух групп больных ревматоидным артритом (РА): с хронической болезнью почек (15 пациентов) и отсутствием почечного поражения (30 пациентов) позволил выявить факторы риска развития хронической болезни почек. Установлено, что повышение С-реактивного белка ассоциируется с развитием почечной дисфункции, не являясь, независимым предиктором поражения почек. Риск развития почечного поражения повышается по мере увеличения продолжительности РА. Толщина комплекса «интима-медиа» сонной артерии, по данным ультразвукового исследования, в группе больных РА с хронической болезнью почек достоверно выше, чем в контроле.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, С-реактивный белок, толщина комплекса «интима-медиа».

Поражение почек – наиболее тяжелое висцеральное проявление ревматоидного артрита (РА), встречается в 10-25% случаев и является одной из причин смерти при этом заболевании. При РА различают поражения почек непосредственно обусловленные патологическим процессом (амилоидоз, гломерулонефрит, ревматоидный гранулематоз,

ревматоидный васкулит почек), и опосредованные – развивающиеся под воздействием проводимого лечения (ятрогенные) [3].

Известно, что среди возможных вариантов поражения почек при РА наиболее часто встречается амилоидоз. Он развивается у 5-10% больных РА, и характеризуется пос-

ледовательной сменой стадий амилоидной нефропатии, с высокой частотой и относительной стабильностью нефротического синдрома. При высокой иммунологической активности РА возможно и более быстрое (в течение 1-2 лет) прогрессирование амилоидоза [4].

Гломерулонефрит при РА возникает реже, хотя иммунокомплексный патогенез последнего и частота васкулитов при нем хорошо известны. Обычно обнаруживают мембранозный или мезангиопролиферативный вариант гломерулонефрита. Клинически гломерулонефрит при РА проявляется изолированным мочевым синдромом, реже нефротическим синдромом [4].

Практически все лекарственные средства, используемые при ревматоидном артрите, могут оказывать прямое или опосредованное иммунными механизмами нефротоксическое действие (нестероидные противовоспалительные средства, препараты золота, D-пеницилламин и др.). При этом обычно развивается папиллярный некроз или интерстициальный процесс (при назначении анальгетиков), лекарственный иммунокомплексный гломерулонефрит (при использовании солей золота, D-пеницилламина), возникающий как при длительном лечении, так и вскоре после начала лечения. Назначение иммунодепрессантов, прежде всего глюкокортикостероидов, может ускорить развитие почечного поражения (особенно амилоидоза) или спровоцировать развитие инфекции или сосудистых осложнений (пиелонефрит, апостематозный нефрит и т.д.) [1].

Поражение почек при РА приводит к нарушению функции почек, развитию острой (особенно при лекарственном генезе нефропатий) и хронической почечной недостаточности [4].

Цель нашего исследования – изучение частоты и вероятных факторов риска развития почечной дисфункции у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы

Исследуемая группа больных с РА включала 45 пациентов (случайная выборка). Преобладали женщины – 39 (86,7%) чел. Средний возраст 45,8±9,2 лет.

Для диагностики ревматоидного артрита применены критерии Американской ревматологической ассоциации (Нью-Йорке, 1987), а также Рабочая классификация РА (НИИ ревматологии РАМН, 1990). У всех больных оценивались следующие показатели: длительность заболевания; серологический вариант; течение РА; наличие, длительность и тяжесть артериальной гипертонии (АГ); индекс массы тела (ИМТ); наличие метаболического синдрома; наличие и характер дислипидемии (ДЛЕ); уровень C-реактивного белка (СРБ) крови; наличие и выраженность гипертрофии левого желудочка сердца; толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ) общей сонной артерии [3,9].

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) устанавливался при наличии мочевого синдрома и/или показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 и более месяцев; почечная функция оценивалась по СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, почечная дисфункция определялась при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² (хроническая болезнь почек 3 стадии), в соответствии с рекомендациями «K – DOQI 2002» [7].

В зависимости от показателя СКФ и обнаружения мочевого синдрома пациенты разделены на 2 группы: группа 1 – больные с ХБП (n=15), группа 2 – больные без признаков ХБП (n=30). Уровень креатинина крови у больных обеих групп не превышает нормальных значений.

Среди больных группы 1 имели почечную дисфункцию с показателем СКФ ниже 60 мл/мин (ХБП 3 ст.) без каких-либо других признаков почечной патологии 9 пациентов. У остальных 6 пациентов этой группы определялась протеинурия не нефротического уровня и гематурия с сохранной почечной функцией (ХБП 1-2 ст.).

Для оценки факторов риска развития ХБП осуществлен сравнительный анализ двух групп, а также применен метод «случай – контроль», при этом за «случай» принята группа 1, а «контроль» составила 2 группа пациентов.

Статистический анализ осуществлен с помощью программ Biostat и SPSS for Windows, версия 10. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовались параметрические методы статистического анализа. Вычислялись средние арифметические значения показателей и ошибки средних ($M \pm m$). Значимость результатов оценивалась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнения двух групп больных: с ХБП (группа 1) и без ХБП (группа 2), по полу и возрасту не обнаружили существенных различий. Большинство больных с РА – женщины. Среди больных только 6 мужчин, почечная патология обнаружена у двух из них. Возраст больных с ХБП и нормальной почечной функцией практически одинаков. Доля больных старше 50 лет составляла 8 (53,3%) человек в первой группе и 14 (46,7%) во второй группе ($p > 0,05$).

Клиническая характеристика РА не имела существенных отличий в сравниваемых группах пациентов. Так, число больных с быстро прогрессирующим течением РА в группе 1 составляло 2 (13,3%) человека, в группе 2 – 4 (13,3%), с серопозитивным вариантом заболевания: в группе 1 – 8 (53,3%) и в группе 2 – 22 (73,3%) чел., $p > 0,05$. Средняя продолжительность РА была существенно выше в группе больных с ХБП: (медиана 144 месяца), по сравнению с больными с нормальной функцией почек (медиана 36 месяцев), $p = 0,013$. Доля больных с длительностью РА больше 15 лет значимо больше в группе 1.

На основании того, что возраст больных группы 1 (с ХБП) не отличался от возраста больных группы 2, обнаруженные различия по длительности РА позволяют полагать, что недостаточность функции почек вызвана не возрастным нефросклерозом, а влиянием основного заболевания – ревматоидного артрита. Одним из возможных механизмов повреждающего влияния РА на почечную функцию может быть ускоренный атерогенез и эндотелиальная дисфункция, способствующие развитию нефросклероза. Свойственное РА системное иммуноопосредованное воспаление, и выявляемая дислипидемия – два взаимосвязанных процесса, лежащие в основе атерогенеза [8]. Атеросклероз и ассоциированные с ним системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушения липидного обмена – установленные факторы развития нефросклероза [2]. Однако взаимосвязь РА, атеросклероза и нефросклероза может иметь и другую направленность: почечная дисфункция и нефросклероз могут быть не следствием, а одной из причин атеросклероза и его коронарных, церебральных и других осложнений [6]. Несомненна взаимосвязанность и взаимообусловленность трех патологических процессов: воспаления, атеросклероза и нефросклероза.

Подтверждением вышесказанного могут быть обнаруженные в нашем исследовании достоверные различия между группами по показателям липидных нарушений (табл. 1). Средний уровень атерогенных фракций липидов крови выше у больных с хронической почечной патологией.

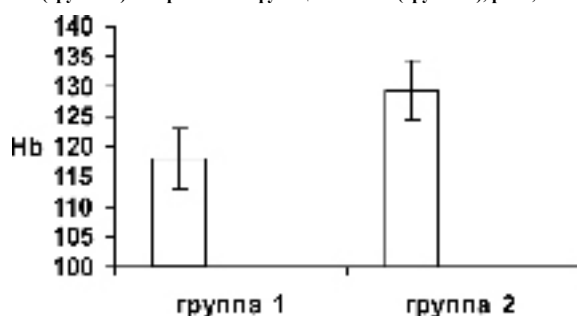
Таблица 1. Сравнительный анализ групп больных по показателям липидного спектра крови: с почечной дисфункцией (группа 1), с нормальной функцией почек (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=30)	p
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,8	2,9 ± 1,4	0,04
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,75 ± 0,3	0,7 ± 0,3	> 0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,05 ± 0,3	1,0 ± 0,4	> 0,05
ОХ, ммоль/л	5,6 ± 0,8	5,0 ± 1,4	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 0,7	1,2 ± 0,6	0,01
КА	4,6 ± 1,8	3,6 ± 1,2	0,03

Обозначения: ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности.

Толщина комплекса «интима-медиа», определенная путем ультразвукового исследования общей сонной артерии, больше у больных с ХБП: $0,06 \pm 0,02$ см, против $0,046 \pm 0,008$ см у больных с нормальной функцией почек ($p < 0,001$). Как известно, толщина комплекса «интима-медиа» рассматривается в настоящее время как предиктор атеросклеротического поражения коронарных и церебральных сосудов, приводящего к инфаркту миокарда и инсульту [9]. Следовательно, почечная дисфункция делает больных РА более уязвимыми для атеросклероза и его кардиocereбральных осложнений. В свою очередь, атеросклероз способствует усугублению почечной дисфункции.

Рис. 2. Средний показатель гемоглобина крови (г/л) у больных с ХБП (группа 1) и нормальной функцией почек (группа 2), $p = 0,05$



Сравнительный анализ двух групп больных выявил также существенные различия по показателю гемоглобина крови (рис. 2). Низкие значения гемоглобина крови у больных с РА могут быть обусловлены воспалительными механизмами основного заболевания. Анемический синдром обнаруживается у большинства больных с активным РА [1]. У больных с почечной недостаточностью вероятен и почечный генез анемического синдрома. При этом следует учитывать неблагоприятное прогностическое значение анемии у больных с ХБП в плане развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Анемия может рассматриваться как еще одно звено кардиоренального континуума, в данном случае, ассоциированное с иммунным воспалением при РА.

Результаты сравнительного анализа двух групп больных были использованы для расчета риска ХБП у больных с РА (табл. 2).

Таким образом, фактором риска почечной дисфункции у больных с РА можно считать повышение уровня С-реактивного белка крови. Известно, что СРБ активизирует процессы перекисного окисления липидов, участвует в развитии оксидативного стресса и дисфункции эндотелия, определяя тем самым, свою роль в развитии почечного поражения [5].

Уровень С-реактивного белка крови может быть включен в модель пропорционального риска для выявления независимых предикторов почечной дисфункции. В то же время, повышение уровня СРБ не является независимым предиктором почечной дисфункции.

Таблица 2. Относительный риск развития ХБП у больных с ревматоидным артритом, RR

Вероятный фактор риска	Группа 1, (n=15)		Группа 2, (n=30)		RR	95% ДИ
	Да	Нет	Да	Нет		
Длительность РА > 15 лет	6	9	6	24	2,64	0,67; 10,42
Наличие АГ	9	6	18	12	1	0,28; 3,58
Длительность АГ > 5 лет	6	9	6	24	2,99	0,54; 16,6
Длительность АГ > 10 лет	4	11	10	20	0,4	0,07; 2,2
Наличие метаболического синдрома	5	10	8	22	1,18	0,27; 5,16
Наличие дислипидемии	5	10	8	22	1,89	0,46; 7,7
Повышение ХС-ЛПНП	4	1	10	20	0,6	0,07; 5,11
Повышение ТГ	4	11	4	26	2,22	0,39; 12,7
Повышение уровня СРБ	11	4	19	11	12,22	1,43; 103,8

Развитию почечного поражения при ревматоидном артрите способствует воспаление, наряду с другими факторами прогрессирования заболевания и метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

- Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – С. 253-312.
- Кузьмин О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы // Нефрология. – 2007. – Т. 11. – №1. – С. 28-37.
- Лила А.М., Мазуров В.И. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант» 2001. – С. 88-138.
- Тареев Е.М., Борисов И.А. Поражение почек при ревматоидном артрите. // Клиническая нефрология. – В 2-х т // Под ред. Е.М. Тареева. – М.: Медицина, 1983. – Т. 2. – С.189-200.
- Cottone S., Vadal A., Guarnery M., et al. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension // Hypertens.- 2005. – Vol. 23. – P.58.
- Henry R.M., Kostense P.J., Bos G., et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study // Kidney int. – 2002. – Vol. 62(4). – P.1402-1407.
- K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification // AJKD. – 2002. – №39 (2 Suppl. 1). – P.266-271.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P.1135-1143.
- O'Leary D.H., Polak J.F., Kronwal R.L., et al. Carotid – artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P.14-20.
- Weiner D.E., Tighiouart H., Vagopoulos P.T., et al. Effect of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16(6). – P. 1803-1810.

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

A.G. Kiseleva, G.M. Orlova, I.A., Berdnikova, N.M. Fereferova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

The comparative analysis of two groups of patients with rheumatoid arthritis (RA): with chronic renal disease (15 patients) and absence of a renal disease (30 patients) has allowed revealing risk factors of development of chronic renal disease. It fixed, that rising C-reactive protein (CRP) associates with development of renal dysfunction, not being thus independent predictor of renal defeat. The risk of development of a renal defeat raises in process of duration RA. Carotid intima-media thickness authentically is higher in group of patients RA with chronic renal disease.

ДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ

Т.М. Максикова, А.М. Меньшиков, Л.В. Меньшикова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова; Иркутский клинический консультативно-диагностический центр, глав. врач – к.м.н. М.Л. Меньшиков)

Резюме. Цель исследования: изучить показатели минеральной плотности костной ткани и частоту синдрома низкой плотности кости у подростков, выявить факторы, влияющие на формирование пиковой костной массы. У 217 подростков минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и содержание костного минерала (СКМ) определялись методом рентгеновской денситометрии (DXA) в поясничном отделе позвоночника в динамике. Были выявлены факторы риска у подростков с низкой плотностью костной ткани для хронологического возраста (Z -критерий ≤ -2) и нормальными показателями МПКТ.

Ключевые слова: подростки, минеральная плотность костной ткани, содержание костного минерала, факторы риска.

Остеопороз – это самое распространенное заболевание скелета и одна из ведущих причин заболеваемости и смертности у лиц старших возрастных групп, вследствие переломов, связанных с остеопорозом [8]. Риск перелома, вследствие остеопороза в течение жизни у женщин составляет 40-50%, у мужчин от 13 до 22% [7].

В настоящее время все больше появляется данных о том, что профилактика остеопороза взрослых связана с пониманием закономерностей накопления костной массы в детском и подростковом возрасте [2, 6]. Доказано, что наиболее эффективным способом профилактики остеопороза во взрослом возрасте является адекватное накопление костной ткани у подростков. Максимум костной массы достигается к 18-20 годам. До 90% пиковой костной массы (ПКМ) формируется к концу подросткового периода, у мальчиков к 18 годам, у девочек еще раньше [3, 9]. ПКМ обычно определяется как наивысшее значение костной массы, достигнутое в результате нормального роста и развития, до времени, когда начинается неизбежная с возрастом физиологическая потеря костной ткани. Динамическое наблюдение за состоянием МПКТ и СКМ у подростков позволяет определить закономерности и популяционные особенности накопления костной ткани в разных возрастных периодах у мальчиков и у девочек, выявить случаи низкой плотности костной ткани для данного хронологического возраста.

Учитывая быстрые и резкие изменения физиологических и антропометрических показателей у подростков необходимо использовать адекватные нормативы для оценки возрастных особенностей накопления массы кости, учитывающие возрастные, половые особенности [1].

Международное общество клинической денситометрии (ISCD) рекомендует использовать у детей и подростков в возрасте до 20 лет Z -критерий, пока они не достигли ПКМ. Применение диагноза «остеопороз» у детей также некорректно, так как снижение МПКТ может носить транзиторный характер вследствие изменений, связанных с быстрым ростом и развитием. Поэтому при Z -критерии ≤ -2 SD и ниже (при сравнении с педиатрической средневозрастной референтной базой прибора) применим термин: «низкая плотность костной ткани для данного хронологического возраста» [5, 11]. При интерпретации данных денситометрии важно также учитывать влияние антропометрических и популяционных факторов.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – дорогостоящий метод обследования, который не может быть использован в качестве скринингового. Поэтому, чтобы вовремя выявить снижения МПКТ и СКМ и достигнуть нормальных показателей ПКМ, необходимо тщательно исследовать факторы, влияющие на формирование костной массы у подростков. К ним относятся наследственность (60-80%), антропометрические параметры, питание, физические нагрузки, эндокринный

статус, курение, употребление алкоголя и т.д. [4, 8, 10]. Изучение влияния данных факторов позволит выявить группы риска и определить показания для проведения денситометрии.

Материалы и методы

На первом этапе было обследовано 217 детей (132 девочки и 85 мальчиков), в возрасте 14 лет. Всем подросткам была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в поясничном отделе позвоночника. На втором этапе с интервалом через один год проводилось повторное обследование в динамике. Для третьего этапа были отобраны подростки ($n=29$) с низкими показателями МПКТ (Z -критерий < -1), полученными на втором этапе обследования.

Определение МПКТ и СКМ проводилось методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате «DPX-IQ» фирмы «Lunar» (США) в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) с применением «детской программы» американской референтной базы прибора. Анализировались показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) или (BMD – Bone Mineral Density) в $г/см^2$; содержание костного минерала (СКМ) или (BMC – Bone Mineral Content) в г. Отклонение МПКТ ниже, чем на 2 стандартных отклонения (SD) от установленной возрастной нормы рассматривается как снижение минеральной плотности костной ткани для хронологического возраста и обозначается Z -критерий. Изучение основных факторов риска проводилось с использованием разработанной анкеты, в основу которой была положена карта, предложенная Республиканским центром профилактики остеопороза МЗ РФ. Анкета заполнялась врачом. На приеме подросткам проводился объективный осмотр. Определялся индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле, который рассчитывался как масса тела, деленная на рост в квадрате ($кг/м^2$). Оценивалась мышечная сила кистей, измеряемая с помощью ручного динамометра (кг) отдельно на правой и левой руке. Размах рук измерялся от середины грудины до кончиков средних пальцев справа и слева, показатели суммировались. Выявлялись сколиоз, плоскостопие с указанием степени, болезненность при пальпации остистых отростков, синдром гипермобильности суставов и другая патология костно-мышечной системы.

Результаты представлялись в виде средних (M) и 95% доверительных интервалов к ним (95% ДИ). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Спирмену и логистического анализа в программах «Statistica 6.0 for Windows», «Biostat», «Epi info v. 6». Значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

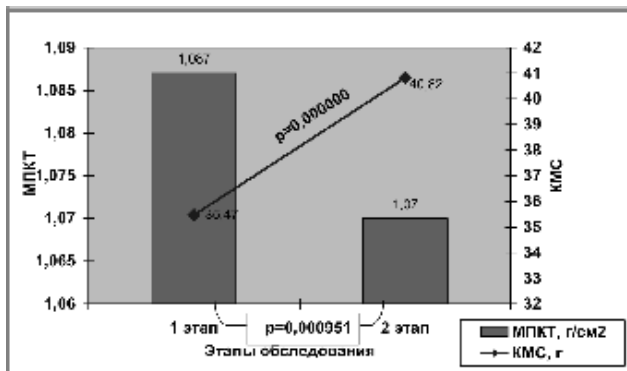
На первом этапе обследования у мальчиков значимо выше были средние показатели роста 169 (от 163 до 174)

см против 164 (158,5-168) см у девочек ($p < 0,0001$) и массы тела 55 (50-61) кг и 52 (49-56) кг соответственно ($p = 0,006$). В то же время, минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника у мальчиков была достоверно ниже - $0,991 \pm 0,164$ г/см² против $1,087 \pm 0,136$ г/см² у девочек ($p < 0,0001$), при сопоставимом содержании костного минерала $33,94 \pm 7,76$ г и $35,59 \pm 6,02$ г соответственно ($p = 0,101$).

При повторном обследовании через год мальчики по сравнению опережали девочек по параметрам роста 174 (171-179) см и массы тела 60 (56-65) кг против 165 (160-170) см и 54 (50-59) кг ($p < 0,0001$). Показатели МПКТ составили $1,042 \pm 0,142$ г/см² и были несколько ниже значений у девочек $1,065 \pm 0,113$ г/см² (разница статистически незначима, $p = 0,3$), но содержание костного минерала было значимо выше $43,78 \pm 9,99$ г против $40,82 \pm 6,91$ г ($p = 0,004$).

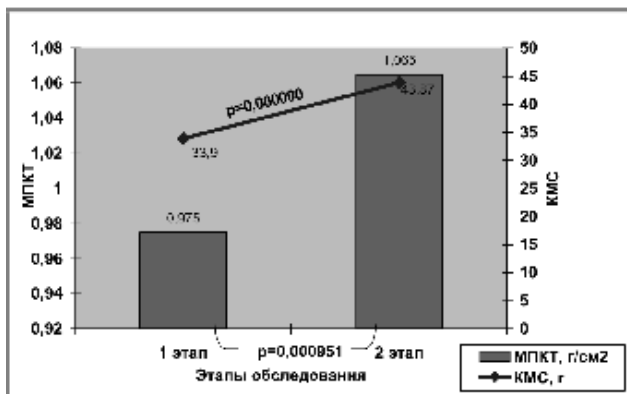
В динамике у девочек (рис.1) наблюдалось статистически значимое снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (при первом обследовании $1,087 \pm 0,136$ г/см², при повторном обследовании $1,065 \pm 0,113$ г/см²). В то же время, отмечался значимый прирост СКМ (при первом обследовании $35,59 \pm 6,02$ г, при повторном обследовании $40,82 \pm 6,91$ г, $p < 0,00001$).

Рис 1. Динамика средних показателей МПКТ и СКМ у девочек



При повторном обследовании у мальчиков (рис.2) отмечалось статистически значимое повышение МПКТ поясничного отдела позвоночника (при первом обследовании $0,991 \pm 0,164$ г/см², при повторном обследовании $1,042 \pm 0,142$ г/см², $p < 0,001$) и СКМ ($33,94 \pm 7,76$ г и $43,78 \pm 9,99$ г соответственно, $p < 0,0001$).

Рис 2. Динамика средних показателей МПКТ и СКМ у мальчиков



Таким образом, в возрасте 14 лет у мальчиков в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) значения СКМ и МПКТ были ниже, чем у девочек, но уже к 15 годам эти показатели опережали аналогичные у девочек. Эти различия обусловлены тем, что у мальчиков больше период ускоренного роста с повышением размера костей и прочности кортикального слоя. У девочек к 15-16 годам

происходило замедление роста и увеличения массы тела. Максимальные значения МПКТ (L2-L4) приходились на возраст 14 лет, повышение СКМ (L2-L4) продолжалось достаточно интенсивно и после 15 лет, но медленнее, чем у мальчиков.

На третий этап обследования были отобраны подростки ($n = 29$) с низкими показателями МПКТ (Z-критерий меньше -1SD). В группе девочек за 2 года (с 14 до 16 лет) отмечено увеличение роста и веса с $159,9 \pm 4,9$ см и $49,9 \pm 5,9$ кг до $162,7 \pm 4,6$ см и $51,1 \pm 6,1$ кг. Однако значения МПКТ в среднем не изменились (на первом этапе обследования МПКТ составила $0,987 \pm 0,094$ г/см², на третьем этапе - $0,981 \pm 0,081$ г/см²) при увеличении содержания минерала в костях (с $31,68 \pm 3,34$ г до $35,31 \pm 4,12$ г ($p < 0,0001$), а Z-критерий достоверно снизился с $-1,07 \pm 1,07$ SD до $-2,18 \pm 0,80$ SD.

У мальчиков к третьему этапу обследования рост увеличился в среднем на 7,6 см (с $164,3 \pm 10,3$ до $171,9 \pm 8,9$ см), что было значительно больше, чем у девочек (2,8 см), масса тела на 7,8 кг (с $49,6 \pm 8,4$ до $57,4 \pm 8,9$ кг), тогда как у девочек всего лишь на 1,1 кг. Достоверно увеличилась МПКТ с $0,807 \pm 0,090$ до $0,948 \pm 0,122$ г/см² и СКМ с $26,22 \pm 5,55$ г до $40,12 \pm 9,65$ г ($p < 0,0001$), но Z-критерий также снизился с $-1,85 \pm 0,85$ SD до $-2,41 \pm 1,15$ SD.

У девочек с изначально низкими значениями минеральной плотности костной ткани в более позднем возрасте нет прироста МПКТ, СКМ возрастало в промежутке между 14 и 16 годами, после 16 лет увеличения СКМ не происходило. С первого по третий этап обследования постоянно снижался показатель Z-критерия. У мальчиков с изначально низкими значениями минеральной плотности костной ткани медленнее, чем в популяции в целом, но все-таки отмечается прирост и МПКТ и СКМ на всех этапах обследования, средний показатель Z-критерия также как и у девочек снижается.

При изучении частоты низкой плотности костной ткани для хронологического возраста у подростков, у девочек на первом этапе обследования низкая плотность костной ткани (Z-критерий ≤ -2) была выявлена в 9,1 % случаев, при повторном обследовании в 17,4 % случаев. У мальчиков снижение МПКТ в начале изучения наблюдалось в 13% случаев, при обследовании в динамике в 14% случаев.

Было изучено более 50 факторов риска, которые предположительно могли бы оказывать влияние на состояние костной ткани и показатели МПКТ и СКМ. В таблицах 1 и 2 представлены коэффициенты корреляции МПКТ и СКМ со значимыми факторами риска низкой минеральной плотности костной ткани у подростков.

Таблица 1. Корреляция СКМ и МПКТ с антропометрическими и другими показателями у девочек

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена r, (p)	
	МПКТ, г/см ²	СКМ, г
Рост, см	0,33 ($p < 0,0001$)	0,53 ($p < 0,0001$)
Масса тела, кг	0,33 ($p < 0,0001$)	0,49 ($p < 0,0001$)
Размах рук, см	0,29 ($p < 0,001$)	0,47 ($p < 0,0001$)
Мышечная сила правой кисти, кг	0,34 ($p < 0,0001$)	0,43 ($p < 0,0001$)
Мышечная сила левой кисти, кг	0,31 ($p < 0,001$)	0,39 ($p < 0,0001$)
Возраст менархе, годы	-0,17 ($p = 0,05$)	-0,27 ($p = 0,002$)

Как видно из таблиц, выявлена прямая связь с антропометрическими показателями, у мальчиков слабая связь с уровнем физической активности и приемом кальция с пищей, у девочек отрицательная связь с возрастом наступления менархе. Влияние отдельных факторов риска на снижение минеральной плотности костной ткани для хро-

Таблица 2. Корреляция СКМ и МПКТ с антропометрическими и другими показателями у мальчиков

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена r, (p)	
	МПКТ, г/см ²	СКМ, г
Рост, см	0,43 (p<0,0001)	0,53 (p<0,0001)
Масса тела, кг	0,53 (p<0,0001)	0,67 (p<0,0001)
Размах рук, см	0,35 (p<0,001)	0,51 (p<0,0001)
Мышечная сила правой кисти, кг	0,52 (p<0,0001)	0,58 (p<0,0001)
Мышечная сила левой кисти, кг	0,52 (p<0,0001)	0,58 (p<0,0001)
Интенсивные физические нагрузки, раз в неделю	0,23 (p=0,03)	0,15 (p=0,16)
Прием сыра, раз в неделю	0,22 (p=0,04)	0,18 (p=0,02)

нологического возраста (Z-критерий ≤ -2) на втором этапе обследования определялось в логистическом регрессионном анализе и выражалось величиной OR (odds ratio) – отношение шансов, показывающее, как возрастает риск изучаемого события у лиц, имеющих данный фактор, по сравнению с лицами, у которых он отсутствует.

Наибольший риск формирования низкой МПКТ (Z-критерий ≤ -2) у девочек имели низкий рост OR=6,92 (2,60<OR<18,40; p<0,0001) и вес OR=5,23 (2,00<OR<13,63; p=0,0003), а также возраст наступления менархе OR=3,25 (1,21<OR<8,70; p=0,0143), болезненность при перкуссии остистых отростков позвонков OR=3,90 (1,30<OR<11,66; p=0,01).

У мальчиков, наряду с весом (OR=5,74), и низким ИМТ (OR=6,95) достоверно значимыми факторами явились низкий уровень физической активности – интенсивная физическая нагрузка менее 2 часов в неделю (OR=8,59) и мышечная сила кистей рук менее 50 кг (OR=23,33).

Таким образом, полученные нами данные по формированию пиковой массы костной ткани показали, что имеются различия по приросту МПКТ у девочек и мальчиков. У девочек максимальные значения МПКТ приходились на возраст 14 лет, к 15-16 годам происходило замедление роста и накопления массы тела. Повышение СКМ продолжалось достаточно интенсивно и после 15 лет, но медленнее, чем у мальчиков.

В возрасте 14 лет у мальчиков в поясничном отделе позвоночника значения СКМ и МПКТ были ниже, чем у девочек, но уже к 15 годам эти показатели опережали

аналогичные у девочек, что было связано с интенсивным ростом, накоплением массы тела, увеличение МПКТ и СКМ были отмечены на протяжении всего периода обследования.

У детей с изначально низкими значениями МПКТ и СКМ в поясничном отделе позвоночника в динамике на протяжении трех лет наблюдалось незначительное увеличение этих показателей в сравнении с детьми всей исследуемой выборки. В данной группе подростков в динамике отмечено снижение среднего значения Z-критерия. Учитывая замедленные процессы формирования костной ткани у подростков с изначально низкими значениями МПКТ, важно вовремя выявлять таких детей, и как можно раньше назначать им динамическое наблюдение и профилактику.

Полученные данные по факторам риска могут быть использованы для формирования групп риска при профилактических осмотрах в школах и показаний для проведения денситометрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Короткова Т.А., Михайлов Е.Е., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Анализ показателей минерализации костной ткани у подростков // Научно-практическая ревматология. – 2006. - №5. – С. 76-83.
2. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Клиническая оценка результатов остеоденситометрии и формирование возрастных нормативов у детей // Остеопороз и остеопатия. – 2004. - №3. – С.9-15.
3. Abrams SA. Normal acquisition and loss of bone mass //Horm Res. – 2003. - Vol.6. Suppl. 3. – P.71-76.
4. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence //Trends Endocrinol Metab. - 2001. - Vol.12(1). – P.22-28.
5. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management//J Clin Invest. - 1999. - Vol.104. №6. –P.795-804.
6. Baylink DJ. The diagnosis and management of osteoporosis // Z Rheumatol. - 2000. - Vol.59. Suppl. 1. – P.42-44.
7. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis //Rheum Dis Clin North Am. – 2006. - Vol.32. - №4. – P.617-629.
8. Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2002. - Vol. 16. №2. – P.349-367.
9. Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density //Osteoporos Int. -2004. - Vol.15. -№4. – P.263-273.
10. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, et al. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort // J Bone Miner Res. - 1999. - Vol. 14. №4. – P.633-643.
11. The Writing Group for the ISCD Position Development Conference 2004. International Society for Clinical Densitometry Position Development conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children // J. Clin. Densitom. - 2004. - vol.7 №1. – P.17-26.

THE DYNAMIC BONE DENSITY ANALYSIS IN ADOLESCENT

T.M. Maksikova, A.M. Menshikov, L.V. Menshikova
(Irkutsk State Institute For Advanced Medical Studies, Russia)

To assess bone mineral content (BMD) and bone mineral density (BMC) in Irkutsk adolescent in dynamic, to study the frequency and the risk factors of low level (Z-score ≤ -2) BMD. 217 adolescents (132 female and 85 male) aged 14-17 years were included. Bone mineral density was evaluated by dual X-ray absorptiometry (bone densitometer LUNAR, USA with referent pediatric base for L2-L4 in one skeletal region lumbar spine (L2-L4)). BMD and BMC were defined twice in dynamics. At 29 adolescents with low values of BMD (Z-score ≤ -2) the densitometry parameters were measured in the third time. Anthropometrical parameters, questionnaire study considering risk factors were performed.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© СКЛЯНОВА М.В., ЗЛОБИНА Т.И., КАЛЯГИН А.Н. – 2007.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОДАГРЫ ПО МАТЕРИАЛАМ ИРКУТСКОГО ГОРОДСКОГО РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

М.В. Склянова, Т.И. Злобина, А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», Иркутский городской ревматологический центр, зав. – Т.И. Злобина)

Резюме. С целью оценки темпа роста заболеваемости подагрой в Иркутске за последние 10 лет её клинических особенностей были обследованы 467 больных ревматологического отделения и данные статистических отчетов ревматологической службы г. Иркутска за последние 10 лет. Установлено, что прирост общей заболеваемости подагрой в период с 1995 по 2001 гг. составил 75,4 на 100 тыс. взрослого населения, а в период с 2002 по 2006 г. ещё 57,0 на 100 тыс., прирост первичной заболеваемости за эти периоды соответственно составил 10,0 и 18,4 на 100 тыс. взрослого населения. Среди госпитализированных больных с подагрой соотношение мужчин и женщин составило 3,4 : 1, средний возраст мужчин 57,06±1,43 лет, средний возраст женщин 57,35±6,35 лет. Среди больных трудоспособное население составило 63,1%. Наиболее часто заболевание дебютировало в возрасте 41-50 лет - 35,3%. У 58,8% больных наблюдался острый артрит, у 41,8% - хроническое течение заболевания. Тофусная подагра выявлена в 31,69% случаев, чаще всего отмечались костные тофусы. Гиперурикемия отмечалась у 62,4% госпитальных больных. Подагрическая нефропатия выявлена в 60,0% случаев. Первичный диагноз подагры в течение первого года заболевания был установлен у 64,2% пациентов. Из сопутствующей патологии при подагре наиболее часто встречалась артериальная гипертензия - 48,8%. Прием медикаментозной терапии в межприступный период подагры отмечался у 60% больных.

Ключевые слова: подагра, распространённость, клиническая характеристика, Иркутск.

По современному определению, подагра – это системное заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемией), отложением уратов в суставных и/или околоуставных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением [3]. Клинику заболевания впервые описал Гиппократ в V в. до Р.Х.

В современном мире повышение уровня заболеваемости подагрой отмечается преимущественно в развитых странах, то есть странах с высоким уровнем жизни. Многие исследователи указывают на воздействие «алиментарного» фактора, мотивируя этим увеличение случаев подагры в последнее десятилетие у народов с высоким материальным достатком, обильным питанием, малоподвижным образом жизни и частым употреблением алкоголя. В странах, где рацион питания скудный и преобладает пища, содержащая углеводы (Индия, Африка), подагра встречается реже. Известно также, что во времена социальных катастроф – войн, голода и т.д. - заболеваемость подагрой заметно снижается. [3]. Употребление продуктов, богатых пуринами, жиров, алкоголя, переизбыток, гиподинамия – все это факторы риска развития таких «болезней века» как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и подагра. В последние годы увеличился процент терапевтически - индуцированной подагры, в частности, учащение случаев подагры после длительного приема диуретиков, применяемых для лечения артериальной гипертензии.

В развитии первичной подагры немаловажное значение имеет наследственный фактор. По данным разных исследователей, гиперурикемия была обнаружена в среднем у 25% родственников лиц, больных подагрой. Роль наследственности в этиологии подагры подтверждается фактами распространенности этого заболевания в пределах народностей и целых рас. Генетические факторы проявляются ферментными нарушениями, приводящими

к гиперпродукции уратов и/или снижению их экскреции, что в конечном итоге способствует депонированию кристаллов в тканях. На сегодняшний день гиперурикемию выявляют у 4-12% населения, а подагрой страдает 0,1% населения. Соотношение мужчин и женщин составляет 2-7 : 1. Пик заболеваемости у мужчин приходится на 40-50 лет, у женщин - 60 лет и старше. До наступления менопаузы женщины заболевают редко, возможно, за счет воздействия эстрогенов на экскрецию мочевой кислоты [3]. В последнее время изменился социальный статус женщин, и они стали болеть подагрой чаще и в более молодом возрасте.

Впервые диагноз подагры обычно устанавливается при возникновении у больного острого артрита. Заболевание, как правило, дебютирует как моноартрит 1 плюснефалангового сустава стопы или коленного сустава, другие суставы: голеностопный, локтевой, лучезапястный сустав или суставы плюсны, - вовлекаются чаще при повторных атаках подагры. Диагнозу помогает знание провоцирующих факторов: обильные застолия, алкоголь, непрямая травма сустава, переохлаждение, стресс, интеркуррентная инфекция, послеоперационный период, длительный прием диуретиков, аспирин. Неадекватное лечение, как острых приступов подагры, так и особенно межприступного периода ведет к развитию хронической тофусной подагры.

На сегодняшний день подагра рассматривается как метаболическое заболевание, являясь составляющей метаболического синдрома, часто сочетается с инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена. Взаимосвязь нарушений пуринового обмена с гипертриглицеридемией была отмечена еще в 60-е годы прошлого века: появлялись описания гипертриглицеридемии у 75-84% больных подагрой и до 82% гиперурикемии у больных с гипертриглицеридемией [1, 3]. Эти аспекты чрезвычайно важны в связи с ростом атеросклероза и сердечнососудистых заболеваний.

Терапия подагры направлена на прекращение прогрессирования заболевания и обратное развитие симптомов подагры. Условием успешного лечения подагры являются здоровый образ жизни и по показаниям - пожизненная медикаментозная терапия.

Цель исследования - оценка темпа роста заболеваемости подагрой в г. Иркутске за последние 10 лет и её клинических особенностей.

Материалы и методы

Обследованы 467 больных ревматологического отделения и данные статистических отчетов ревматологической службы г. Иркутска за последние 10 лет.

Диагноз подагры верифицировался по критериям S. Wallas (1972) [2,3].

Больные обследовались по специально созданной анкете, в которой указывался пол, возраст больных, возраст дебюта болезни, клиническая характеристика заболевания на момент исследования, данные лабораторно-инструментального исследования, сопутствующая патология. Анализовалась комплаентность больных в отношении приёма базисной терапии.

Результаты и обсуждение

В соответствии с данными ежегодной статистической отчетности ревматологической службы г. Иркутска наблюдается постоянный рост заболеваемости подагрой. За 1995-2001 годы показатель роста заболеваемости составил 75,4 на 100 тыс. населения. Если в 2001 г. общая заболеваемость подагрой составляла 117,6, а впервые выявленная - 17,9 на 100 тыс. взрослого населения, то в 2006 г. показатель заболеваемости вырос до 180,0, а впервые выявленные случаи заболевания - до 35,4 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Рисунок 1. Динамика заболеваемости подагрой в городе Иркутске за 2002-2006 годы (в расчёте на 100 тыс. населения).

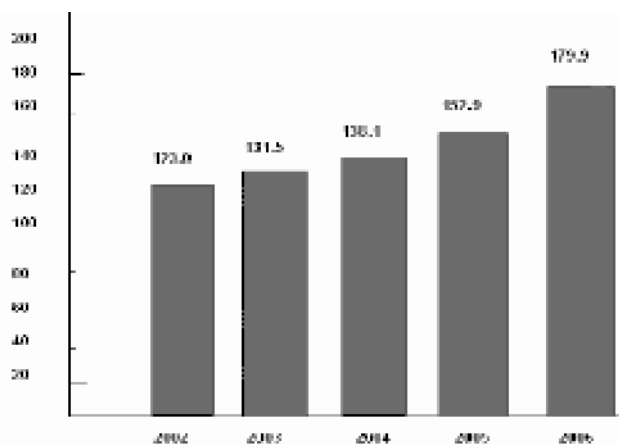
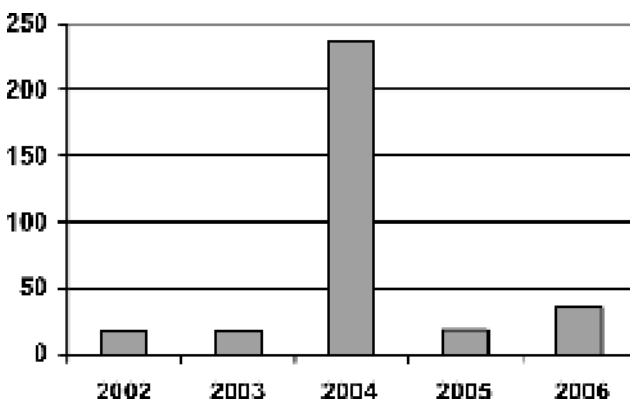


Рисунок 2. Динамика впервые выявленных больных подагрой в городе Иркутске за 2002-2006 годы (в расчёте на 100 тыс. населения).



В период с 1995 по 2001 год темп роста первичной заболеваемости вырос на 10,0, а за 2002-2006 годы - на 18,4 на 100 тыс. населения (рис. 2). Рост заболеваемости

подагрой в Иркутске за последние 10 лет связан с произошедшими социально-экономическими изменениями в обществе, где немаловажное значение имеют растущая алкоголизация населения, гиподинамия, характер питания.

Среди госпитализированных больных с подагрой соотношение мужчин и женщин составило 3,4 : 1, средний возраст мужчин $57,06 \pm 1,4$ лет, средний возраст женщин $57,45 \pm 6,4$ лет. Более старший возраст мужчин объясняется тем, что среди госпитальных больных преобладали пациенты с хронической подагрой. По социальному статусу больные распределились следующим образом: 63,1% составило работающее население, 24,6% - пенсионеры, 8,3% - безработные, 3,8% - инвалиды 2-3 групп. Возраст дебюта заболевания: до 40 лет - 25,9%, 41-50 лет - 35,3%, 51- 60 лет - 30,8%, 61-70 лет - 6,2%, старше 70 лет - 1,7%. У 58,8% больных наблюдался острый подагрический артрит как причина госпитализации, у 41,8% - затяжное и хроническое течение болезни. Топусная подагра выявлена в 31,7% случаев, чаще всего это были костные тофусы. Из провоцирующих факторов обострения подагры наиболее часто встречалась физическая перегрузка сустава, в т.ч. непрямая травма сустава (ушибы) - 24,4%. В 17,5% случаев развитие подагры было связано с длительным употреблением тиазидных диуретиков по поводу артериальной гипертензии. Употребление алкоголя отмечено в 10,4%, нарушение диеты - в 8%, переохлаждение - в 4,6% и перенесенная инфекция в 2,8.

Диагноз подагры большинству пациентов, в 64,2%, был установлен в течение первого года заболевания, в 23,5% случаев подагра диагностирована в срок от 2 до 5 лет после дебюта болезни, в 12,2% - более 5 лет. Это свидетельствует о настороженности лечебных учреждений города в плане выявления подагры. У 40,8% больных подагра дебютировала в виде острого артрита I плюснефалангового сустава стопы, в 34,4% - коленного сустава; другие суставы вовлекались значительно реже: голеностопные - в 11,1%, остальные в 13,1%, в основном, поражались при повторных атаках.

Гиперурикемия отмечалась у 62,4% госпитальных больных подагрой, что объясняется снижением уровня мочевой кислоты во время подагрической атаки. Подагрическая нефропатия выявлена в 60,0% случаев. Наиболее часто встречалась нефролитиазная форма нефропатии - 48,8%, интерстициальный нефрит - 10,9%, смешанный вариант - 15,4%, у 12,4% пациентов выявлены явления ХПН I стадии, у 1,7% - 2 стадии.

Из сопутствующей подагре патологии наиболее часто встречалась артериальная гипертензия - 48,8%. Такая частота артериальной гипертензии была проявлением, как подагрической нефропатии, так и сопутствующей артериальной гипертензии. В 19,2% подагра сочеталась с ожирением, в 13,7% с ИБС, в 7,28% с атеросклерозом др. сосудов, в 10,9% с сахарным диабетом 2 типа. Метаболический синдром установлен в 30% случаев, у каждого третьего больного.

В результате исследования установлено, что больные подагрой медикаментозную терапию в межприступный период принимали только в 60% случаев и то нерегулярно. Из них только 20% больных постоянно принимали аллопуринол. В 58,1% случаев госпитализация была связана с прекращением приема аллопуринола. Это свидетельствует о плохой комплаентности больных подагрой.

Таким образом, результаты проведенных исследований по г. Иркутску подтверждают литературные данные о повсеместном росте подагры. Этот факт заслуживает самого пристального внимания как в плане развития хронического заболевания почек и возникновения ХПН, так и сердечно-сосудистых осложнений. Увеличение заболеваемости подагрой свидетельствует о неблагоприятных социально-экономических процессах в обществе. Неадекватное лечение подагры ведет к прогрессированию заболевания, в связи с чем важное значение приобретает необходимость научной разработки более совершенных методов лечения подагры и повышения комплаентности больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.Н., Калягин А.Н., Злобина Т.И. и др. Внесуставные проявления при подагре. // Тезисы Конгресса ревматологов России. // Научно-практическая ревматология. - 2003. - Приложение к №2. - С. 30.

2. Калягин А.Н. Классификации и критерии диагностики ревматических заболеваний: Методическое пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей. - Иркутск, 2006. - 85 с.

3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра в конце 20 века. // Consilium medicum. - 2002. - Т.4 №8. - С.

THE CLINICAL CHARACTERISTIC AND PREVALENCE OF A GOUT ON MATERIALS IRKUTSK RHEUMATOLOGICAL CENTER

M.V.Sklyanova, T.I.Zlobina, A.N.Kalyagin
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1, Irkutsk Rheumatological Center, Russia)

With the purpose of an estimation of rate of growth of disease of a gout in Irkutsk for the last 10 fly its clinical features have been surveyed 467 sick rheumatological branches and data of statistical reports rheumatological services of Irkutsk for last 10 years. It is established, that the gain of the general disease of a gout during with 1995 for 2001 has made 75,4 on 100 thousand adult population, and during with 2002 on 2006 57,0 more on 100 thousand, the gain of primary disease for these periods has accordingly made 10,0 and 18,4 on 100 thousand adult population. Among the hospitalized patients with a gout the parity of men and women has made 3,4 : 1, middle age of men 57,06±1,43 years, middle age of women 57,35±6,35 years. Among patients the able-bodied population has made 63,1. Most often disease debuted in the age of 41-50 years - 35,3. At 58,8 patients the sharp arthritis, at 41,8 - chronic current of disease was observed. Tophus the gout is revealed in 31,69 cases, were marked bone tophus more often. Hyperurecemy it was marked at 62,4 hospital patients. Gouty nephropathy it is revealed in 60,0 cases. The primary diagnosis of a gout within the first year of disease has been established at 64,2 patients. From an accompanying pathology at a gout most often there was an arterial hypertension - 48,8. Reception of medicamentous therapy in interparoxysmal the period of a gout was marked at 60 patients.

©ЯКУБОВИЧ А.И., КРЫВОВЯЗЫЙ И.В. – 2007

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В КЛИНИКУ КОЖНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В 2005-2006 ГОДАХ

А.И. Якубович, И.В. Кривовязый

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии, зав. – д.м.н., проф. А.И. Якубович; Университетские клиники Иркутского государственного медицинского университета, гл. врач – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

Резюме. Представлен анализ госпитализированной заболеваемости болезнями соединительной ткани в специализированный дерматологический стационар. Установлено, что удельный вес госпитализированных больных со склеродермией и красной волчанкой составляет 2,2%, отмечается тенденция к омоложению больных.

Ключевые слова: склеродермия, красная волчанка, госпитализированная заболеваемость, структура.

Среди заболеваний соединительной ткани в практике врача дерматовенеролога наиболее часто встречается два заболевания – склеродермия и красная волчанка.

Цель исследования: оценить удельный вес госпитализации больных со склеродермией и красной волчанкой в специализированный дерматологический стационар, изучить особенности этих больных.

Материалы и методы

Проведен анализ структуры больных указанными заболеваниями соединительной ткани и динамика госпитализации пациентов, проходивших обследование и лечение в клинике кожных болезней ГОУ ВПО ИГМУ за период с 2005 по 2006 годы, данные сопоставлены с результатами анализа за 2000-2004 годы [1].

Оценить распределение больных по полу и возрасту, сопутствующей патологии, срокам госпитализации.

Результаты и обсуждение

Всего за указанный период в клинику госпитализировано 1945 больных с различными нозологическими формами. Среди них 43 (2,2%) больных были госпитализированы с диагнозами склеродермия и красная волчанка. Необходимо подчеркнуть, что в 2000-2004 годах доля госпитализированной заболеваемости этими нозологическими формами составляла 3,5%.

Как и в предыдущие годы отмечено преобладание (в 1,5-2 раза) больных со склеродермией над больными красной волчанкой. Всего с диагнозом склеродермия госпитализировано 28 человек, с диагнозом красная волчанка – 15 человек.

Частота выявляемости заболеваний соединительной ткани среди мужчин и женщин на данный период времени составляет: мужчины 46,5%, женщины 53,4%. Отмечено уменьшение количества заболеваний соединительной ткани у женщин по отношению к мужчинам по сравнению с данными за 2000-2004 годы [1].

За двухлетний период по возрасту, больные распределились следующим образом: от 20 до 30 лет было 19 (44,0%), от 31 до 40 лет - 8 (19,0%), от 41 до 50 лет – 4 (9,0%), от 51 и старше – 12 (28,0%) больных. Отмечено процентное увеличение количества больных данными заболеваниями в возрастной группе от 20 до 30 лет практически в два раза с 2005 по 2006 годы, в сравнении с данными за 2000-2004 годов [1], и уменьшение количества больных в группе от 41 до 50 лет. В остальных возрастных группах динамики не отмечалось.

Практически у всех больных независимо от возраста выявлена та или иная патология внутренних органов. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречаются гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца; хронический гастрит, хронический бронхит, желчнокаменная болезнь.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 16 дней. В связи с тем, что практически все больные проходят короткие курсы лечения (из-за стандарта пребывания в стационаре) не доводя до конца, то есть до полной ремиссии, заболевание имеет частое рецидивирующее течение, приводящее в конечном итоге часть больных к инвалидности.

Таким образом, проведенный анализ госпитализации больных с болезнями соединительной ткани в клинику кожных болезней ИГМУ показал, что на протяжении исследуемого периода времени произошли некоторые изменения количественного и качественного состава больных с заболеваниями соединительной ткани. Весьма настораживающим фактором является омоложение больных.

Как и раньше остается проблема, касающаяся больных нуждающихся в проведении длительного многокурсового лечения, которое в настоящее время не всегда возможно

провести в условиях стационара, а к проведению подобного курса лечения в амбулаторных условиях пока не готовы не больные, не врачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Якубович А.И., Цыренова С.А., Баранчук Н.И., Кондратьева Е.С. Структура и динамика госпитализации больных с заболеваниями соединительной ткани в клинику кожных болезней ИГМУ за 5 лет (2000-2004 гг.) // Современные проблемы ревматологии: Сборник статей межрегиональной научной конференции, посвященной 45-летию ревматологической службы Иркутской области. / Под ред. Ю.А. Горяева, Л.В. Меньшиковой, А.Н. Калыгина. - Иркутск: РИО ИГИУВа, 2005. - С. 64-67.

THE STRUCTURE AND DYNAMICS OF HOSPITALIZATION OF THE PATIENTS WITH DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE TO THE CLINIC OF DERMAL DISEASES OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY IN 2005-2006 YEARS

A.I. Jakobovich, I.V. Krivovjazij
(Irkutsk State Medical University, Russia)

There has been presented the analysis of hospitalized morbidity with the diseases of connective tissue at specialized dermatologic clinic. It has been shown that specific weight of hospitalized patients with scleroderma and lupus erythematosus to 2,2% and a tendency to rejuvenescence of the patients is shown.

© СИДОРОВА А.С., МЕНЬШИКОВА Л.В. – 2007.

СТРУКТУРА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А.С. Сидорова, Л.В. Меньшикова

(Иркутский филиал Государственное учреждение Территориальный фонд обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области, директор – Н.М. Минеев; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

Резюме. Цели работы – изучить распространенность компонентов метаболического синдрома (МС) и оценить их роль в развитии подагры у лиц молодого возраста в сравнении со старшими категориями больных. Обследовано 385 больных подагрой в возрасте от 27 до 79 лет для выявления и оценки полноты МС по критериям IDF (2005). Метаболический синдром выявлен у 59,4% больных подагрой (у лиц молодого возраста – 69,5%). Наиболее распространено сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и гипертриглицеридемии. Частота и патологические уровни компонентов МС достигали 93%. Наиболее частыми компонентами МС в молодом возрасте являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия.

Ключевые слова: Подагра, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Подагра – системное тофусное заболевание с отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Развитие учения о подагре в течение последних лет показало, что при подагре имеют место метаболические нарушения [1,8,]. В сообщении ВОЗ от 2000 года подагра была причислена к ряду болезней, связанных с ожирением, наряду с артериальной гипертензией, коронарной болезнью сердца, инсультом, сахарным диабетом 2 типа. Однако эти заболевания чаще развиваются у лиц старших возрастных групп, в то время как подагрой страдают лица трудоспособного возраста.

Целью настоящей работы было изучение частоты основных компонентов метаболического синдрома (МС) у больных подагрой молодого возраста.

Материалы и методы

Обследовано 385 больных подагрой в возрасте от 27 до 79 лет (средний возраст составил 52,9±10,71года). Проводился опрос с заполнением специально разработанной карты обследования, куда включались факторы риска развития подагры, сопутствующая патология, антропометрические данные: измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер (ОТ и ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как соотношение массы тела (кг) к росту (м²). Степень ожирения определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997), за ожирение принимали значение ИМТ большее или равное 30 кг/м².

Уровень гликемии в сыворотке венозной крови определялся натощак после 12-ти часового голодания на биохимическом анализаторе «СХ 4 DELTA» фирмы «BECKMAN/COULTER», США. Оральный глюкозотолерантный тест проводился в соответствии с рекомендациями Экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета (1999).

Исследование липидного обмена: общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли на биохимическом многоканальном анализаторе с ионоселективным блоком «В/М НТАСН 902» после 16-ти часового голодания. Общий холестерин оценивали в реакциях расщепления и окисления, ТГ определяли после ферментативного гидролиза энзиматическим колориметрическим тестом, ХС-ЛПВП – методом преципитации. Липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП) и коэффициент атерогенности (КА) определяли расчетным методом по А.Н. Климову (1994).

Для постановки диагноза подагры применялись классификационные критерии S.L. Wallace [6], рекомендуемые экспертами ВОЗ. Для определения метаболического синдрома (МС) использовали критерии International Diabetes Federation (IDF), 2005 г.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0». Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Пациенты были разделены на группы по возрастному критерию согласно классификации ВОЗ. Первую (основную) группу составили 92 молодого мужчин в возрасте от 28 до 44 лет, вторую группу – 185 человек среднего возраста (45-59 лет), третью – 108 пациентов пожилого возраста от 60 до 79 лет (p<0,0001). Все пациенты с подагрой – мужчины.

Результаты и обсуждение

Компоненты МС у пациентов с подагрой для удобства были сгруппированы по способу их оценки: антропометрические параметры, клинические проявления и лабораторные показатели. Анализ компонентов МС установил, что метаболический статус у больных подагрой в разных возрастных группах неоднороден.

Повышенный ИМТ (свыше 25 кг/м²) являлся самым распространенным компонентом МС у пациентов с подагрой и встречался у 357 (92,7%) пациентов, причем ИМТ свыше 30 кг/м² выявлен у 225 (58,4%) мужчин. У подавляющего большинства пациентов подагрой (82,3%) имело место преимущественное отложение жировой ткани в области живота – абдоминальный (центральный) тип ожирения. При сопоставлении антропометрических данных (ОТ и ИМТ) наблюдалась высокая частота центрального ожирения у лиц с избыточной массой тела – до 70%, а у лиц с ИМТ свыше 30 кг/м² – до 98%.

Антропометрические показатели были наибольшими в группе лиц молодого и среднего возраста по сравнению пожилыми пациентами. У 90,2% больных подагрой 1 группы определялось центральное ожирение, что было статистически чаще по сравнению с другими возрастными категориями (табл. 1).

Таблица 1. Антропометрические показатели у больных подагрой

Показатели	1 группа M±σ (n=92)	2 группа M±σ (n=185)	3 группа M±σ (n=108)	p
Рост, м	1,79±0,05	1,75±0,06	1,73±0,06	p ₁₋₂ <0,0001 p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₃ <0,0001
Вес, кг	100,21±14,20	97,48±15,45	88,71±11,51	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,0001 p ₁₋₃ <0,0001
Окружность талии, см	105,90±9,32	104,52±10,08	98,73±9,41	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,0001 p ₁₋₃ <0,0001
ИМТ, кг/м ²	31,36±3,97	31,78±4,56	29,51±3,67	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,0001 p ₁₋₃ <0,0001

Дефицит массы тела не был выявлен ни у одного мужчины. Нормальные показатели ИМТ (18,5-24,9 кг/м²) обнаружены во всех трех группах (5,5 %, 7,0% и 9,2% соответственно) без значимых различий между группами. Избыточную массу тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²) имели половина мужчин старше 60 лет и каждый четвертый мужчина молодого и среднего возраста. В первой и второй возрастных группах одинаково часто зарегистрированы лица с ожирением (67,4% и 65,4% соответственно), в третьей – 38,9% со значимыми статистическими различиями (p<0,0001).

Артериальная гипертония выявлена у 344 (89,4%) пациентов подагрой. Отмечена высокая частота артериальной гипертонии у лиц молодого возраста (55,4%), с возрастанием частоты до 78,9% среди больных 2 группы и до 81,5% в старшей возрастной группе (табл. 2).

Среди лиц 1 группы с повышенным артериальным давлением выявлены в основном 1 и 2 степени АГ и в меньше 3 степень. Во второй возрастной группе отмечена равномерная

Таблица 2. Частота АГ и показатели артериального давления у больных подагрой

Наличие АГ		1 группа Абс. (%) (n=92)	2 группа Абс. (%) (n=185)	3 группа Абс. (%) (n=108)	P
Всего больных с АГ		51 (55,4%)	146 (78,9%)	88 (81,5%)	p ₁₋₂ <0,0001 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ <0,0001
из них	I степени	30 (58,8%)	56 (38,3%)	32 (36,4%)	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ <0,05
	II степени	15 (29,4%)	42 (28,8%)	32 (36,4%)	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
	III степени	6 (11,8%)	48 (32,9%)	24 (27,2%)	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05

частота различных уровней АД. В третьей группе более низкая частота 3 степени обусловлена медикаментозной коррекцией АД. В то же время, 3 стадия АГ достоверно чаще встречалась у лиц пожилого возраста по сравнению с больными среднего и молодого возраста.

Состояние углеводного обмена оценивали с помощью теста толерантности к глюкозе, который позволил впервые выявить нарушение углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета II типа у 27 (7,0%) мужчин подагрой: у 5,5% больных в первой и третьей возрастных группах и у 8,7% пациентов во второй, разница статистически недостоверна. Уровень гликемии свыше 5,6 ммоль/л обнаружен в 55% случаев во всех возрастных группах. Уровень глюкозы был несколько выше у лиц пожилого возраста, но разница статистически незначима (табл. 3).

Средний уровень мочевой кислоты достоверно не отличался в сравниваемых группах, гиперурикемия на момент обследования была выявлена у 47 (51,0%) больных в первой группе, у 75(40,5%) во второй и у 54(50,0%) в третьей группе (разница статистически незначима).

Изменения липидного спектра обнаружены у большинства больных подагрой. При сравнении средних показателей липидного обмена в группах в целом большинство их, за исключением ХС–ЛПВП, находилось вне пределов нормальных значений. Гиперхолестеринемия по показателю общего ХС во всех 3 группах соответствовала умеренно-повышенному уровню. Обращает на себя внимание высокая частота гиперхолестеринемии у лиц молодого возраста (75% больных), сопоставимая с показателями у лиц пожилого возраста (73,1%). Высокие показатели ХС–ЛПНП (свыше 2,5 ммоль/л) выявлены у 69,6% лиц молодого возраста, также как и триглицеридов – у 73,9%, что соответствовало

Таблица 3. Лабораторные показатели у больных подагрой

Показатель	1 группа M±σ (n=92)	2 группа M±σ (n=185)	3 группа M±σ (n=108)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,75±1,66	5,81±1,00	5,89±1,18	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	503,54±119,03	483,31±128,64	486,82±119,46	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,75±1,73	5,94±0,88	5,64±0,84	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,005 p ₁₋₃ >0,05
ХС–ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,26	1,28±0,32	1,12±0,23	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,0001 p ₁₋₃ <0,0001
ХС–ЛПНП, ммоль/л	3,02±0,85	3,54±0,93	3,54±0,66	p ₁₋₂ <0,0001 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ <0,0001
Триглицериды, ммоль/л	3,63±2,02	2,98±1,79	2,38±0,74	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,0001

частоте этих нарушений у лиц пожилого возраста (76,9% и 73,2% соответственно, $p > 0,05$). Низкие концентрации ХС–ЛПВП отмечались у каждого третьего пожилого мужчины и каждого седьмого больного подагрой молодого и среднего возраста. И лишь у 4 (1,0%) пациентов подагрой все показатели липидного спектра были в пределах нормы. Метаболические нарушения были диагностированы у 99,2% больных подагрой. Лишь у 3 (0,8%) пациентов в возрасте 42, 45 и 49 лет среди всех обследованных были нормальные показатели веса, АД и лабораторных показателей.

Наиболее часто встречались два варианта МС. Среди них наиболее распространено было сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и гипертриглицеридемии – от 69,5% у молодых до 54% в среднем и пожилом возрасте, что не соответствует данным эпидемиологических исследований, в которых распространенность метаболического синдрома у мужчин и женщин увеличивалась с возрастом. По данным S.Y. Chen с соавт. [2] наличие ожирения и гипертриглицеридемии у лиц молодого возраста способствует раннему дебюту подагры.

Комбинация ожирения, артериальной гипертензии без гипертриглицеридемии, но с гипергликемией имела место в половине случаев во всех возрастных группах.

Таким образом, выявлена высокая частота МС во всех возрастных группах (от 54% до 69,5%). Наиболее значимыми компонентами МС в молодом возрасте являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонова Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // Тер. архив. – 2004. – №5. – С.51-56.
2. Chen S.Y., Chen C.L., Shen M.L. Manifestations of metabolic syndrome associated with male gout in different age strata // Clin Rheumatol. – 2007. – Vol. 26. – №9. – P.453-457.
3. Choi H.K., Ford E.S., Li C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol.15. – №57 (Suppl. 1). – P.109-115.
4. Haffner S.M., Miettinen H., Gaskill S.P., et al. Metabolic precursors of hypertension // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol.156. – P.1994-2000.
5. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H., et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study // J. Korean Med Sci. – 2005. – Vol.20. – 6. – P.1029-1033.
6. Wallace S.L., Robinson H., Massi A.T., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // Arthritis Rheum. – 1977. – Vol. 20. – P.895-900.

STRUCTURE OF THE METABOLIC SYNDROME IN THE PATIENTS WITH GOUT OF YOUNG AGE

A.S. Sidorova, L.V. Menshikova
(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

The purposes of work – to study prevalence of components of a metabolic syndrome and to estimate their role in development of a gout in persons of young age in comparison with the senior categories of patients. It is surveyed 385 patients with a gout in the age of from 27 till 79 years for revealing and an estimation of completeness of a metabolic syndrome by criteria IDF (2005). The metabolic syndrome is revealed in 59,4% of patients with gout (at persons of young age 69,5%). The combination of an arterial hypertension, abdominal adiposity and hypertriglyceridemia is most widespread. Frequency and pathological levels of components MC reached 93%. The Most frequent components of metabolic syndrome at young age are abdominal adiposity, an arterial hypertension and dyslipidemia.

©ЗОБНИН Ю.В., ПРОВАДО И.П., ЛЮБИМОВ Б.М., МАЛЫХ А.Ф., ТРЕТЬЯКОВ А.Б. – 2007

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ПО ДАННЫМ ИРКУТСКОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Ю.В.Зобнин, И.П.Провадо, Б.М.Любимов, А.Ф.Малых, А.Б.Третьяков
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра внутренних болезней с курсами профпатологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов; Центр острых отравлений, г. Иркутск, зав. – И.П. Провадо)

Резюме. Представлен анализ отравлений противоревматическими препаратами по данным Иркутского токсикологического центра в 2002-2006 гг., их удельный вес составил 0,82%.

Ключевые слова: острые отравления, противоревматические препараты.

Современные стандарты лечения ревматических заболеваний включают большую группу нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве основных средств симптоматической терапии, способствующих быстрому устранению боли и воспаления в суставах [2]. Широкое распространение и использование этой группы лекарственных веществ в качестве профилактических, болеутоляющих и противовоспалительных средств для лечения большого числа патологических состояний, наличие жидких лекарственных форм, содержащих высокие концентрации препаратов, появление упаковок, включающих значительное число таблеток, а также отпуск этих препаратов в аптеках без рецептов, их легкая доступность населению, обуславливают значительное число случаев преднамеренных и случайных, в том числе, в результате медицинских ошибок, отравлений во всем мире. Наиболее распространенными среди данной группы препаратов являются отравления ацетаминофеном и салицилатами. В Великобритании фульминантная печеночная недостаточность вследствие отравления ацетаминофеном – самая главная причина печеночной недостаточности, требующей выполнения трансплантации печени. В США аспирин

является причиной 18000-19000 отравлений в год [2,5]. В целом эти отравления считаются относительно благоприятными, хотя факторами риска считаются: прием высоких доз препарата, позднее обращение за медицинской помощью, беременность (высоко токсичны для плода, возможна внутриутробная гибель плода), пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии печени и почек [4]. В 1984 и 1986 гг. в Онтарио салицилаты являлись самым распространенным видом лекарств, вызвавших смерть [3]. В США в 1994 г. зарегистрировано 42 смертельных исхода при отравлении салицилатами [2]. По данным ежегодных отчетов Санкт-Петербургского и Свердловского центров лечения острых отравлений, острые отравления неопиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими средствами (код по МКБ-10 T 39) в 2003-2006 гг. составляли соответственно 1,8% и 4,5% в общей структуре отравлений [1].

В Иркутском токсикологическом центре острые отравления одним из неопиоидных анальгетических, жаропонижающих и противоревматических средств в 2002-2006 гг. составили 0,82% в общей этиологической структуре отравлений за пять лет. Кроме того, препараты этой группы

нередко входили в состав смесей лекарственных веществ, явившихся причиной острых отравлений, кодируемых по шифру Т 50.9 – отравления другими и неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами, в том числе их смесями. Отмечено увеличение абсолютного (в 5 раз) и относительного числа случаев (от 0,2 до 1,2%) отравлений лекарственными препаратами обсуждаемой группы за минувшие пять лет. Среди пациентов было больше женщин (75,4%) и лиц в возрасте до 35 лет (73,8%). В этиологической структуре отравлений ненаркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами преобладали производные пара-аминофенола (42,6%) и салицилаты (23%), равные доли (16,4%) составляли производные пиразолона и противоревматические средства (анальгин, диклофенак, ортофен и др.), реже регистрировались отравления другими НПВП (понстел и др.). Основной причиной отравления являлись преднамеренные истинные или демонстративные суицидальные действия на фоне межличностных конфликтов, астено-депрессивных состояний и длительных хронических заболеваний, в том числе сопровождавшихся упорным болевым синдромом. Принятые дозы лекарственных препаратов составляли от 10 до 100 таблеток. Средняя продолжительность госпитализации – 3,9 койко-дней.

Наиболее сложную группу представляли пациенты с отравлениями парацетамолом и содержащими его комбинированными лекарственными препаратами. Сложность курации обуславливалась высоким риском неблагоприятного исхода вследствие значительной токсичности препарата, возможных индивидуальных различий в чувствительности к нему у истощенных и иных субъектов, нередко поздним обращением за медицинской помощью, вследствие наличия в клинической картине отравления латентного периода продолжительностью до 24 часов, существующими трудностями определения принятой дозы препарата и динамического исследования уровня парацетамолемии для прогнозирования гепатотоксического эффекта по номограмме Rumack-Mathes, а главное, отсутствием в стране инъекционной формы N-ацетилцистеина (Fluimucil), содержащей 5 г действующего вещества в 25 мл, и предназначенной для специфической (антидотной) терапии отравлений парацетамолом и другими гепатотоксическими ядами. Принятие в нашем отделении тактики «токсикологической настороженности» при указании на возможный прием пациентом потенциально токсичной дозы парацетамола, даже, несмотря на вероятность относительно удовлетворительного состояния больного при поступлении, тщательный динамический контроль за показателями функции печени и максимально раннее проведение антидотной терапии «подручными» средствами, предназначенными изначально для использования в качестве муколитиков (АСС-injekt, АСС Лонг шипучие таблетки, Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый), позволило предотвратить развитие тяжелых форм отравления у пациентов, принявших заведомо гепатотоксическую дозу препарата. За анализируемый период летальный исход был у одного пациента, принявшего токсическую дозу препарата, обратившегося за медицинской помощью в третьей стадии отравления (печеночно-почечной недостаточности) и получавшего ацетилцистеин только перорально.

Больные с отравлением салицилатами доставлялись в отделение, как правило, в первые 6-12-24 часа с момента принятия токсической дозы препарата. У пациентов наиболее часто обнаруживались бледность или гиперемия лица, озноб, ощущение жара, гипертермию, нейросенсорные нарушения (головокружение, шум в ушах, понижение слуха), сонливость, возбуждение, одышку при небольшой нагрузке, артериальную гипотонию, синусовую тахикардию, жжение в полости рта, глотке, желудке, тошноту, рвоту, в том числе многократную, боли в животе. Нередко выявлялось удлинение времени кровотечения и свертыва-

ния крови, снижение протромбинового индекса. В более тяжелых случаях наблюдались центральные нарушения дыхания (тахипноэ), цианоз, расширение зрачков, с вазодилатацией и гипергидрозом, судорожные подергивания, переходящие нарушения ритма сердца, единичные внутрикожные кровоизлияния. У большинства больных обнаруживалась умеренная гипергликемия. Не выявлялось выраженных носовых, желудочно-кишечных, маточных и иных кровотечений. У всех больных была положительная качественная реакция на наличие салицилатов в моче. У значительного числа больных выявлялись признаки нефропатии I ст. У небольшого числа пациентов при эндоскопическом исследовании обнаруживались гиперемия и поверхностные эрозии на слизистой желудка. Развитие острой почечной недостаточности, потребовавшее диализной терапии, наблюдалось у пациента, принявшего на фоне алкогольного опьянения с суицидальной целью смесь ацетилсалициловой кислоты и анальгина, с многократной рвотой в течение 24 часов. Олигурию, обусловленную спонтанным рабдомиолизом, подтвержденным значительным увеличением активности креатинфосфокиназы, наблюдали у пациента после принятия внутрь 2 г ацетилсалициловой кислоты. Течение отравлений было относительно благоприятным на фоне проводимой патогенетической (коррекция ацидоза бикарбонатом натрия), и детоксикационной (форсированный диурез) терапии. Специалисты отделения участвовали в проведении токсикологической экспертизы по факту смерти молодого человека, последовавшей в результате тяжелой вирусной инфекции, в лечении которой применялась ацетилсалициловая кислота. Непосредственной причиной смерти явилось стремительное развитие отека мозга и комы, сочетающихся с гепатопатией (гиперферментемией), расцененное, как острая невоспалительная энцефалопатия – синдром Рейе.

У больных с отравлением производными пиразолона (анальгин, баралгин и т.п.) обнаруживали головокружение, слабость, огушенность, адинамию, шум в ушах, тошноту, рвоту, боли в животе, диарею, бледность, озноб, тремор, артериальную гипотонию, тахикардию, слабый пульс, окрашивание мочи в красный цвет. В нескольких случаях отмечалась переходящая тенденция к лейкопении с агранулоцитозом. Не были зарегистрированы тяжелые случаи отравления со стремительным развитием клинической картины с судорожным синдромом, комой, выраженным метаболическим ацидозом. У пациента, находившегося в состоянии алкогольной интоксикации, после ошибочного внутривенного введения 6,0 50% раствора анальгина наблюдалось развитие анурии, продолжавшейся в течение 5 суток и разрешившейся при консервативном лечении.

У пациентов с отравлением другими нестероидными противовоспалительными и противоревматическими средствами при приеме умеренных токсических доз препаратов обнаруживались признаки нарушения функции желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, рвота, диарея), различные нейро-сенсорные нарушения (помрачение сознания, головная боль, нечеткость видения, двоение в глазах, нистагм, головокружение, звон в ушах, понижение слуха), реже слуховые галлюцинации. Нередко обнаруживалась гипотермия, артериальная гипотония, нарушения сердечного ритма, лейкоцитоз. Диагностика основывалась на изучении анамнеза и клинической картины заболевания.

У больного, принявшего две таблетки (20 мг) кетанова – кеторолака трометамин в состоянии алкогольного опьянения, отмечалось появление неоднократной рвоты и появление признаков трофических нарушений по типу эксфолиативного (буллезного) дерматита, не сопровождавшегося общей реакцией и явной эозинофилией.

Таким образом, отравления противоревматическими средствами являются нередкими в медицинской практике и требуют своевременной диагностики, а также адекватной детоксикационной, в том числе специфической, патогенетической и симптоматической терапии. Течение этих

отравлений относительно благоприятно, хотя имеются факторы риска возникновения угрожающих состояний и неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зобнин Ю.В., Калмансон М.Л., Брусин К.М. Этиологическая структура острых отравлений по данным трех токсикологических центров // Сибирский медицинский журнал.

2007. - № 4. - С.78-80.

2. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2.: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.536-601.

3. Элленхорн М.Д. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 томах. Т.1. - М.: Медицина, 2003. - С.199-226.

4. Goldfrank's toxicologic emergencies /Ed. L.R. Goldfrank et al. - 6th ed.- Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1998. - P.541-601.

5. Fish S.S. Салицилаты // Секреты токсикологии /Л.Д. Линг, Р.Ф.Кларк, Т.Б.Эриксон, Д.Ж.Трейстел III. - СПб.: «Издательство БИНОМ», «Издательство «Диалект», 2006. - С.53-59.

THE ACUTE POISONING WITH ANTIRHEUMATIC DRUGS ON THE DATA OF IRKUTSK TOXICOLOGIC CENTER

U.V. Zobnin, I.P. Provado, B.M. Ljubimov, A.F. Malikh, A.B. Tretjakov
(Irkutsk State Medical University, Center of Acute Poisoning, Irkutsk, Russia)

There has been presented the analysis of poisoning with antirheumatic drugs on the data of Irkutsk Toxicologic Center during 2002-2006 years, their specific weight amounted to 0,82 per cent.

© ПЕТРУНЬКО И.Л., МЕНЬШИКОВА Л.В. - 2007

О ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Л. Петрунько, Л.В.Меньшикова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф.В.В. Шпрах, кафедра врачебно-трудоу экспертной – зав. к.м.н доц. И.Л. Петрунько, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

Резюме. В статье рассматриваются вопросы временной и стойкой утраты трудоспособности среди больных ревматологическими заболеваниями в Иркутской области. Отмечается рост интенсивного показателя первичной инвалидности взрослого населения за 7 лет на 79,5%, среди населения трудоспособного возраста на 19,0%, среди лиц пенсионного возраста – в 3 раза только за последние 3 года, что связано, прежде всего, с социальным фактором – массовым обращением лиц пенсионного возраста в бюро медико-социальной экспертизы в связи с изменением законодательства по льготам лицам пенсионного возраста, введения социального пакета и выплаты ежемесячной денежной выплаты инвалидам.

Ключевые слова: ревматические заболевания, инвалидность, временная нетрудоспособность, распространённость.

В настоящее время высока социальная значимость ревматических заболеваний (РЗ), они часто приводят к временной нетрудоспособности и инвалидизации, имеют хроническое течение со склонностью к прогрессированию, а воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника также еще широко распространены.

Доля РЗ в структуре заболеваемости населения России нарастает, так уже в 2002г. впервые показатель общей заболеваемости РЗ превысил 100 на 1000 населения. [1]. Основными ревматическими заболеваниями являются болезни костно-мышечной системы (БКМС). Наибольшую распространенность имеет остеоартроз и заболеваемость остеоартрозом в РФ возросла только за 6 лет на 78% [2]. Первичная инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы в РФ увеличилась с 7,3-6,9 в 2001-2003 гг. до 8,7 в 2004г. и 11,5 в 2005 г. на 10 тыс. взрослого населения [3]. Высокая медико-социальная значимость БКМС в экономически развитых странах определила проведение Декады костей и суставов в период с 2000 по 2010 г., как «десятилетие изучения и предупреждения заболеваний костей и суставов».

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей временной нетрудоспособности и первичной инвалидности при РЗ в Иркутской области за последние 7 лет и корреляционные связи между ними.

Материалы и методы

Были проанализированы формы статистической отчетности 16 ВН, рассчитывались интенсивные показатели числа случаев, дней временной нетрудоспособности на 100 работающих, длительность случая, также статистические талоны лиц, впервые признанных инвалидами за 2000-2006 гг. в Иркутской области, рассчитывались интенсивные показатели первичной инвалидности (ИППИ) на 10 тыс. взрослого населения и населения трудоспособного

возраста. Определялись коэффициенты корреляции между этими показателями. Заболеваемость общая и впервые зарегистрированная анализировалась на основании формы статистической отчетности №12, рассчитывались показатели общей заболеваемости (распространенности) и впервые зарегистрированные заболевания на 100 тыс. взрослого населения и населения трудоспособного и пенсионного возраста, по двум статистическим классам МКБ10: ревматическая лихорадка, хронические ревматические болезни сердца и заболевания, включенные в XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани».

При статистической обработке данных в программном пакете Excel использовался метод корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В Иркутской области общая заболеваемость БКМС за 7 лет с 2000 по 2006 гг. имела неуклонную тенденцию к росту (2000 г. – 10499,9; 2002 г.-11951,7; 2004 г.- 12 257,8, 2006 г. – 13313,9, т.е. прирост за 7 лет на 26,8%). Эти показатели значительно выше, чем по РФ, которые составили в 2000 г. – 9 540, 2002 г.- 10 540.

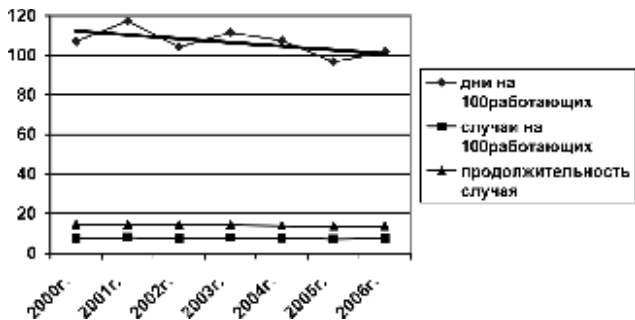
Первичная заболеваемость БКМС в Иркутской области также имеет неуклонную тенденцию к росту (2000г. – 3 091,8; 2004г. – 4 046,0, 2006г. –4476,5, прирост составил 44,8%, т.е. больше, чем общей заболеваемости). Число впервые выявленных лиц с БКМС в Иркутской области также превышает общероссийский показатель.

Общая заболеваемость ревматизмом в Иркутской области снижается, также как и в РФ. Если в 2000г. этот показатель в Иркутской области был 280,1 (ниже, чем в РФ – 305,0), то в 2005г. в области он уже уменьшился до 170,6. Впервые выявленный ревматизм в Иркутской области регистрировался реже, чем в РФ в 2000 – 2003гг. (2000г. – 9,6 и 14,0; 2003г.- 10,6 и 13,8), однако в 2004г.

показатель был несколько выше среднероссийского (11,9 и 11,5 соответственно).

Временная нетрудоспособность (ВН) при БКМС в днях на 100 работающих в Иркутской области с 2000 до 2006г. имела существенные колебания. Так, в 2000 г. она составила 107,0, в 2001 г.- 117,2, в 2002 г. – 104,2, в 2003 г. – 111,4, в 2004 г. – 107,4, 2005 г.- 96,7, 2006 г. – 101,7 дня (рис.1). В РФ этот показатель был значительно выше (2000г. – 117,2; 2002г. – 126,2, 2004г. – 112,4 дня на 100 работающих) (рис. 1).

Рис.1. Показатели временной нетрудоспособности при БКМС в Иркутской области



При острой ревматической лихорадке (ранее обозначавшей активную фазу ревматизма) и хронических ревматических болезнях сердца заболеваемость с временной утратой трудоспособности в Иркутской области в 2000–2006гг. оставалась на одном уровне: 1,3-1,2 дней и 0,08-0,06 случаев на 100 работающих, что ниже, чем по РФ (1,6-1,8 дней и 0,1случай соответственно на 100 работающих).

Первичная инвалидность при БКМС в Иркутской области за последние 7 лет, как среди всего взрослого, так и населения трудоспособного возраста, имела тенденцию к росту, но с некоторыми колебаниями и значительно превышала общероссийский уровень. Так, в 2000 г. интенсивный показатель первичной инвалидности населения Иркутской области трудоспособного возраста был 6,3, среди взрослого населения – 7,3 (РФ – 5,4). В 2002г. в Иркутской области отмечалось снижение этого показателя (5,7 и 7,2 соответственно), также как и снижение заболеваемости с временной утратой трудоспособности. В последующие годы интенсивные показатели первичной инвалидности при БКМС возрастали, особенно с 2005 г., и составили в 2006 г. 6,9 и 9,5 на 10 000 населения соответствующего возраста. Таким образом, прирост интенсивный показатель первичной инвалидности за 7 лет в Иркутской области составил среди взрослого населения 79,5%, среди населения трудоспособного возраста – 19,0% (табл.1). Возрастная структура первичной инвалидности при РЗ в 2006 г. представлена следующим образом: лица трудоспособного возраста составили 44,9% , пенсионного возраста –55,1%.

Интенсивный показатель первичной инвалидности при БКМС среди городского населения трудоспособного возраста в 2006 г. составил 7,3, среди сельского – 8,0, тогда как в 2004 г. ИППИ был больше среди городского населения (7,4, – 6,7 соответственно).

У лиц пенсионного возраста ИППИ при БКМС в 2006 г. значительно увеличился и составил 32,7/10 000, что оказалось в 5 раз выше, чем у населения трудоспособного возраста – 7,5/10 000, тогда как еще в 2004 г. он был 12,1. Рост ИППИ при БКМС у лиц пенсионного возраста за последние 3 года отмечается почти в 3 раза, что связано, прежде всего, с социальным фактором – массовым обращением лиц пенсионного возраста в бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) в связи с изменением законодательства по льготам лицам пенсионного возраста, введения социального пакета и выплаты ежемесячной денежной выплаты инвалидам. При хронической ревматической болезни сердца ИППИ взрослого населения в 2006

Таблица 1. Динамика интенсивного показателя первичного выхода на инвалидность при БКМС в Иркутской области

ИППИ	2000г.	2001г.	2002г.	2003г.	2004г.	2005г.	2006г.
трудоспособного населения	6,3	6,6	5,7	6	6,9	6,8	7,5
взрослого населения	7,3	8	7,2	7,3	9,5	13,2	13,1

г. составил 1,0/10 000, т.е. он несколько ниже, чем в 2004 г. (1,1), причем у лиц трудоспособного возраста он снизился значительно – до 0,6 (2004 г. – 0,9), а у лиц пенсионного возраста в 2006г. вырос до 2,1, что значительно выше, чем в 2004 г. -1,7/10 000.

Нозологическая структура первичной инвалидности при РЗ среди взрослого населения за последние годы не изменилась. Наиболее частой причиной первичной инвалидности являлся остеоартроз (48% всех случаев), его первичные (29,5%) и вторичные формы (из них посттравматические -14,9%). Преобладает поражение тазобедренных суставов с выраженными функциональными нарушениями (3-4 ст.). Вследствие коксартроза инвалидность определена в 25% случаях остеоартроза, гонартроза – 18% случаев, узелковые формы – 1 %, остальные- 56% обусловлены полиостеоартрозом. На втором месте среди причин инвалидности всего взрослого населения вследствие РЗ стоят дорсопатии (33,5% в 2006 г., 31,5% – в 2004 г.). На третьем месте – хроническая ревматическая болезнь сердца (14,1%), в большинстве случаев в связи с наличием митрального и комбинированных пороков сердца. На четвертом месте среди причин инвалидности при РЗ стоит ревматоидный артрит (12,7 %). Далее анкилозирующий спондилоартрит – 4,3%, реже – СКВ, псориагическая артропатия, плечелопаточный периартрит, подагра, болезнь Рейтера и другие. Вместе с тем, другая нозологическая структура первичной инвалидности вследствие РЗ отмечается при раздельном ее анализе у лиц трудоспособного возраста и пенсионного возраста. У лиц трудоспособного возраста отмечается преобладание дорсопатий (53,2%), тогда как у лиц пенсионного возраста они составляли в 2006г. только 17,7%.

Вышеуказанные клинические формы обусловили развитие функциональных нарушений, ограничений жизнедеятельности и необходимости в социальной защите, явившихся основанием для определения гражданам инвалидности. Ее структура по тяжести среди всего взрослого населения в 2006 г. представлена первой группой инвалидности – в 2,5 %, второй – в 28,8%, третьей группой – в 68,7% случаев. Отмечается изменение структуры первичной инвалидности при РЗ по сравнению с 2004 г. за счет уменьшения второй группы и увеличения удельного веса третьей (3,0%, 43%, 54 % соответственно).

Женщинам инвалидность была определена в 2 раза чаще, чем мужчинам, что предопределено более частой заболеваемостью женщин остеоартрозом и ревматоидным артритом.

Нами высчитаны коэффициенты корреляции при БКМС за 2000-2004гг. (в связи с резким ростом первичной инвалидности вследствие социальных причин с 2005г. подсчет данных показателей посчитали нерациональным). Установлена прямая средняя связь между интенсивным показателем первичной инвалидности взрослого населения и показателем временной нетрудоспособности как в днях ($r=0,37$), так и в случаях на 100 работающих ($r=0,61$), между временной нетрудоспособностью в днях и интенсивным показателем первичной инвалидности населения трудоспособного возраста ($r=0,39$). Слабая прямая связь определена между общей заболеваемостью БКМС и интенсивным показателем первичной инвалидности взрослого населения ($r=0,16$).

Таким образом, РЗ являются важнейшей медико-социальной проблемой. За последние годы в Иркутской области зафиксирован рост заболеваемости БКМС как общей, так и первичной. Заболеваемость с временной утратой нетру-

деспособности при БКМС в Иркутской области ниже, чем в РФ, в то же время, первичная инвалидность при БКМС в Иркутской области выше, чем в РФ. Отмечается рост интенсивного показателя первичной инвалидности взрослого населения за 7 лет на 79,5%, среди населения трудоспособного возраста на 19,0%, среди лиц пенсионного возраста – в 3 раза только за последние 3 года, что связано, прежде всего, с социальным фактором – массовым обращением лиц пенсионного возраста в бюро медико-социальной экспертизы в связи с изменением законодательства по льготам лицам пенсионного возраста, введения социального пакета и выплаты ежемесячной денежной выплаты инвалидам.

Для снижения временной нетрудоспособности и инвалидности при РЗ необходимо улучшение качества диспансерного наблюдения за больными, проведение эффективной базисной терапии и других современных методов

ABOUT TEMPORARY INVALIDITY AND PHYSICAL DISABILITY IN RHEUMATIC DISEASES IN IRKUTSK REGION

I.L. Petrun'ko, L.V. Menshikova
(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

In article questions of temporary and stable disability among rheumatological patients in Irkutsk Region are considered. Growth of an intensive parameter of primary physical inability of adult population for 7 years on 79,5, among the population of able-bodied age on 19,0, among persons of a pension age is marked? In 3 times only for last 3 years that is connected, first of all, with a social factor. The reference of persons of a pension age in a bureau of medical and social examination in connection with change of the legislation on privileges to persons of a pension age, introduction of a social package and payment of monthly monetary payment to invalids is shown.

ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

© ОТТЕВА Э.Н. – 2007

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Э.Н. Оттева

(Хабаровская краевая клиническая больница №1, гл. врач – С.С. Пудовиков, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, г. Хабаровск, ректор – д.м.н., проф. С.Ш. Сулейманов)

Резюме. С целью оценки результативности оригинальных структурированных образовательных программ у больных ревматоидным артритом обследованы 48 больных с данной патологией. Больные разделены на две однородные группы по 24 человека: 1 – стандартное лечение и обучение, 2 – только стандартное лечение. Установлено, что структурированная образовательная программа приводит к более выраженному снижению активности ревматоидного артрита, улучшению качества жизни больных и снижению частоты госпитализаций.

Ключевые слова: структурированные образовательные программы, ревматоидный артрит, оценка эффективности.

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое прогрессирующее, аутоиммунное эрозивное заболевание суставов, приводящее к их деструкции, деформации, нарушению функции, а в конечном итоге – к инвалидизации больного. Кроме того, такие осложнения болезни как амилоидоз и ранний атеросклероз, приводят к преждевременной смертности.

Лечение РА остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины. Ввиду того, что РА стал рассматриваться с позиции ургентного состояния, прогноз болезни зависит от подбора базисной терапии, т.к. скорость прогрессирования деструкции суставов наиболее высока в первый год болезни. Назначение агрессивной терапии, снижение показателей активности РА позволяют в большинстве случаев стабилизировать темпы рентгенологического прогрессирования. Однако даже на фоне адекватных доз метотрексата – «золотого стандарта» базисной терапии – улучшение отмечается у 60-70%, а полная ремиссия развивается только у 2% пациентов [3,4,6,7,8].

лечения, предупреждающих прогрессирование заболевания. Важную роль в этом играет раннее выявление РЗ, грамотная санитарно-просветительная работа среди населения, направленная на своевременное обращение к врачу, устранение факторов риска, в т.ч. ожирения. Необходимо усилить контроль качества оказания медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями, как со стороны страховых медицинских организаций, так и внутриведомственной экспертизы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения РФ в 2002 году// Здравоохранение Российской Федерации. – 2004. – №1. – С.3-18.
2. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н., Якушева Е.О. и др. Заболеваемость населения России ревматическими болезнями (анализ за 10 лет). // Терапевтический архив. – 2002 г. – Т. 74. №5. – С.5-11.
3. Щепин О.П., Купеева И.А., Щепин В.О., Какорина Е.П. Современные региональные особенности здоровья населения и здравоохранения России. – М.: Медицина, Шико, 2007. – 360 с.

Несмотря на сложность терапии ревматоидного артрита (РА), наряду с применением различных эффективных базисных средств колоссальное значение придается образовательным программам. Опыт обучения больных сахарным диабетом, остеоартрозом позволяет научить управлять не только болью при РА, но и течением РА.

К настоящему времени накоплен достаточный опыт организационных моделей по обучению больных сахарным диабетом (СД) 2 типа на базе специализированных диабетологических центров, а также обучению больных артериальной гипертензией на амбулаторном этапе.

В соответствии с концепцией ВОЗ добиться длительной мотивации на приверженность к лечению хронических заболеваний, вовлекая в этот процесс самого больного, невозможно без обучения больных СД 2 типа (WHO, 1998). Эти же слова можно применить и для лечения больного РА. Е.Л. Насоновым (2002) была предложена тактика лечения РА [1,2], в соответствии с которой перед назначением как симптоматического, так и базисного лечения показано провести обучения пациентов (рис.1).

Рисунок 1.
Тактика ведения больных ревматоидным артритом



Преимущества обучающих программ заключаются в том, что больной длительно наблюдается у постоянного врача и медсестры, врач доступен в часы работы, потеря времени на приёме сводится к минимуму и этот способ наблюдения значительно более экономичен. Лечение обученных больных РА в амбулаторных условиях экономически выгодно, так как снижает частоту госпитализации.

Методика обучения пациентов

При создании СОП для больных РА нами использован методологический подход, внедренный врачами – эндокринологами и кардиологами в Хабаровском крае, разработанный Эндокринологическим научным центром РАМН. СОП является инструментом профилактического воздействия на пациентов, её наличие обязательное условие при организации обучения.

По форме СОП представляет собой сценарий занятия. Она разделена на учебные единицы, а внутри них – на “учебные шаги” с ограничением объёма и последовательности изложения информации, постановкой учебных целей для каждого “учебного шага”.

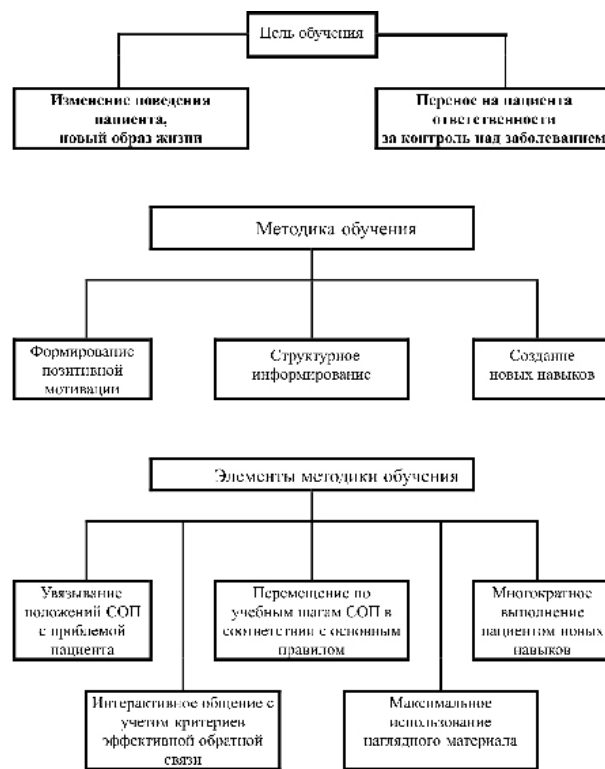
СОП предусматривает 6 занятий на темы: что такое ревматоидный артрит; физическая нагрузка; питание; принципы лечения РА, осложнения болезни и мониторинг за клинической картиной, лабораторными тестами. Продолжительность каждого занятия составляет не менее 3 часов, что обусловлено целью и спецификой методики проведения занятий.

СОП содержит необходимый набор педагогических приёмов, направленных на усвоение, повторение и закрепление знаний и навыков с использованием наглядного материала. Разработанная СОП направлена на реализацию трёх основных элементов эффективного обучения: информирование и создание рационального представления о проблеме, обучение новым практическим навыкам и формирование положительной мотивации на их постоянное выполнение. Оригинальной особенностью предложенной СОП является одновременное использование всех трёх элементов [5]. В настоящее время в Хабаровском крае получены положительные результаты при лечении больных СД 1 и 2 типа, артериальной гипертензии.

Материал и методы

В исследование вошли 48 больных, получавших лечение в ревматологическом отделении краевой клинической больницы №1. Критерии включения – достоверный диагноз РА по критериям ACR (American College of Rheumatology). Средний возраст больных составил 34,9 + 4,4 года (от 24 до 51 года). Длительность РА – 5,3 + 0,1

Рисунок 2.
Методика и цели обучения с помощью СОП [5]



год, диагноз установлен в среднем через 3,2 + 0,6 года. Заболевание протекало по типу полиартрита, у 32 больных (66,7 %) – с системными проявлениями (ревматические узелки, амиотрофии, полинейропатия, миалгический синдром).

Больным были проведены общепринятые клинико- лабораторные и иммунологические методы обследования, рентгенография кистей и болезненных суставов. Активность заболевания определялась по шкале DAS (disease activity score), для чего оценивали следующие параметры: индекс Ричи, число воспаленных или припухших суставов и СОЭ.

Индекс DAS вычисляли по формуле: $DAS = 0,54 \sqrt{\text{индекс Ричи} + 0,065 \times BC \times \ln(COЭ) + 0,007 \times CЗП}$ (Примечание: BC- количество воспаленных суставов, CЗП- общая оценка состояния здоровья пациентом).

Значение индекса DAS < 2,4 соответствовало 1 степени активности, DAS от 2,4 до 3,7 – 2 степени активности РА, DAS > 3,7 – 3 степени активности. В среднем группе, активность РА составила по DAS28 = 6,9±0,2. Оценка эффективности проводилась по индексу активности DAS28, качеству жизни (использовалась только визуально – аналоговой шкала – ВАШ здоровья от 0 – 10 см: 0 – состояние здоровья превосходное, 10 см – наихудшее) и количеству повторных госпитализаций. Сроки составили наблюдения 24 месяцев.

Больные были рандомизированы в две группы. Первой группе (n=24, средний возраст – 34,2 ± 5,9 года) проведено обучение в СОП «Школа больного РА». В обучающую группу набирали по 6 человек, всего проведено 4 школы. Структурированная программа включала в себя пять 3-х часовых занятий (болезнь РА, питание, двигательная активность, методы лечения, осложнения) и индивидуальные занятия по 45 мин. Больные контрольной группы (n=24, средний возраст – 35,6±4,8 лет) получали стандартную терапию РА без обучения.

Результаты исследования обработаны методами статистики с применением пакета прикладных программ Excel.

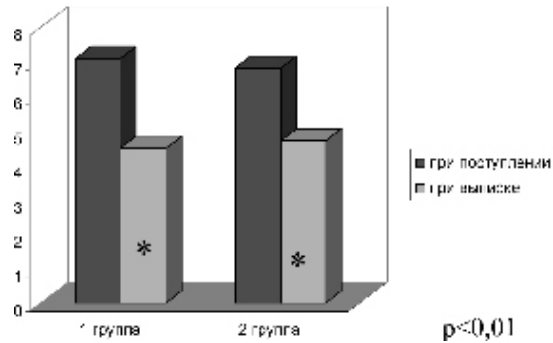
Результаты и обсуждение

Активность РА не отличалась в обеих группах: DAS28 1 группы составил 7,1±0,9, DAS28 2 группы – 6,8±0,5.

Качество жизни больные оценили по ВАШ как $9,8 \pm 0,9$ (1 группа) и $9,5 \pm 0,1$ (2 группа).

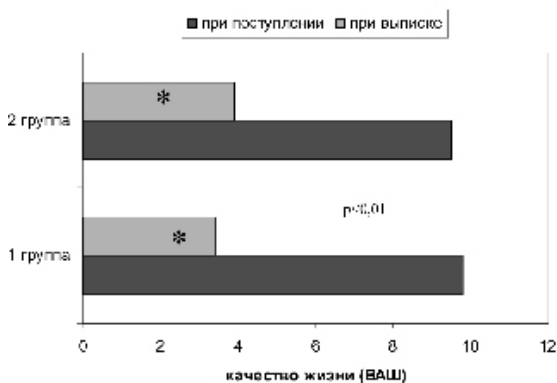
Во время стационарного лечения проводился подбор доз базисных средств. После лечения в двух группах при выписке активность РА достоверно ($p < 0,01$) снизилась: DAS28 в 1 группе составил $4,5 \pm 0,1^*$, и $4,7 \pm 0,6^*$ – во второй, однако несколько большее снижение отмечено в первой группе (рис.3).

Рисунок 3. Динамика активности ревматоидного артрита по DAS 28



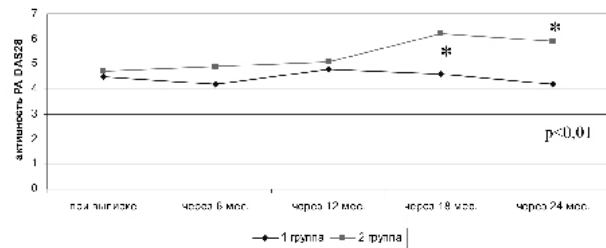
Качество жизни достоверно улучшилось в обеих группах: улучшение самочувствия по ВАШ в 1 группе отмечено до $3,4 \pm 1,8$, второй – $3,9 \pm 2,1$, однако более выраженное улучшение выявлено в 1 группе (рис. 4).

Рисунок 4. Динамика качества жизни по ВАШ



Пациенты 1 группы повторно не госпитализировались (интересующие вопросы больные уточняли по телефону). Во второй группе на 1 больного приходится $2,1 \pm 0,7$ госпитализаций в год в связи с достоверным повышением активности РА, что, очевидно связано с повышением активности РА (рис. 5).

Рисунок 5. Динамика активности ревматоидного артрита по DAS 28 в течение 24 месяцев



При анализе полученных данных оказалось, что образовательная программа приводит к более выраженному снижению активности РА и улучшению качества жизни пациентов. Хотя существенных различий в активности РА в двух группах после выписки из стационара нет, но, начиная с 6 месяца, по второй группе стала нарастать активность РА, в связи с чем, больные повторно госпитализировались. В первой группе направлений на госпитализацию в ревматологическое отделение не отмечено.

Таким образом, обучение больных РА является крайне необходимым методом лечения, позволяющим рационально управлять своими ощущениями, активностью РА, способствует повышению приверженности пациента выполнению рекомендаций ревматолога.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита // Русский мед. журнал. – 2002. – т.10, №6. – С.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения // Русский мед. журнал. – 2001. – т.9, № 7-8. – С.
3. Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов // Русский мед. журнал. – 2002. – т.10, №6. – С.
4. Насонова В.А. Социальная значимость заболеваний ревматического круга в России
5. Пьянкова Е.Ю. Эффективность обучения больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторно – поликлинических условиях (влияние на факторы риска сердечно – сосудистых заболеваний и качество жизни): Автор. диссер. на соиск. канд мед наук. – М., 2002. – 22 с.
6. Ревматические болезни (под редакцией В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука), М., 1997.
7. Сигидин Я.А., Луккина Г.В. Лечение ревматоидного артрита (методические рекомендации). – М., 1997.
8. Чичасова Н.В. Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата // Русский мед. журнал. – 2001. – т.9, № 7-8. – С.

EFFICIENCY OF EDUCATIONAL PROGRAMS AT PATIENTS RHEUMATOID ARTHRITIS

E.N. Otteva

(Regional clinical hospital № 1, Institute of improvement of professional skill of experts of public health services, Khabarovsk, Russia)

With the purpose of an estimation of productivity of the original structured educational programs in patients with the rheumatoid arthritis 48 patients with the given pathology were studied. Patients are divided into two homogeneous groups on 24 persons: 1- Standard treatment and training, 2 - Only standard treatment. It is established, that the structured educational program leads to more expressed decrease in activity of rheumatoid arthritis, to improvement of quality of life of patients and decrease in frequency of hospitalization.

©БАЖЕНОВА Ю.В., МЕНЬШИКОВА Л.В., ПУСТОЗЕРОВ В.Г. – 2007

ЧАСТОТА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНОКОВ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В ПОПУЛЯЦИИ ИРКУТСКА

Ю.В.Баженова, Л.В.Меньшикова, В.Г. Пустозеров

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра рентгенологии, зав. – к.м.н., доцент, Подашев Б.И, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доц. В.Г. Пустозёров)

Резюме. Изучена частота остеопоротических переломов позвоночника у 360 жителей г.Иркутска (180 мужчин и 180 женщин) старше 60 лет. Диагностика остеопороза позвоночника и связанных с ним переломов основывалась на рентгенологическом исследовании позвоночника и морфометрическом анализе рентгенограмм по методу Фелсенберга. Рентгенологические признаки остеопороза выявлены у 154 (85,5%) женщин и 139 (77,2%) мужчин. Характерные остеопоротические деформации позвонков (более - 4 SD) были обнаружены у 22,8% (у мужчин - 17,2 %, у женщин - 28,3 %), которые увеличивались с возрастом, как у женщин, так и у мужчин.

Ключевые слова: остеопороз, переломы позвонков, эпидемиология, Иркутск.

В настоящее время остеопороз рассматривается как глобальная проблема здравоохранения во всем мире. Это связано с его высокой распространенностью и быстрым ростом случаев этого заболевания в последние десятилетия. Клиническая и социальная значимость остеопороза определяется его последствиями и осложнениями - переломами костей скелета, в том числе, позвонков. Повышенный уровень смертности у женщин с переломами позвонков был выявлен в проспективном исследовании в США. При этом отмечено возрастание смертности с увеличением числа сломанных позвонков [11,12]. Кроме этого, переломы позвонков сами по себе являются независимым фактором риска развития последующих переломов позвоночника, периферических костей и шейки бедра [5].

Большинство переломов позвонков при остеопорозе формируются не одномоментно, а в течение довольно продолжительного времени. Они возникают вследствие минимальной травмы (падение с высоты собственного роста и ниже) и часто протекают малосимптомно. Все это исключает возможность изучения распространенности остеопоротических переломов позвонков по данным обращаемости за медицинской помощью. Единственным способом реальной оценки их частоты является проведение специально спланированных популяционных исследований.

Эпидемиологические исследования в странах Европы показали значительные колебание распространенности деформаций позвонков у женщин в постменопаузе от 2,9% в Финляндии до 32,7% в Нидерландах [5]. Единичные исследования, проведенные в центральных районах России, показали более низкую частоту переломов – от 7,1% в Екатеринбурге до 12,3% в Ярославле [1, 3]. Однако результаты исследований нередко трудно сопоставить, так как они были получены с применением разных критериев диагностики переломов и в разных возрастных популяциях. Ранее в Восточной Сибири изучение частоты и эпидемиологических особенностей переломов позвонков на фоне остеопороза не проводилось. Хотя климатогеографические особенности, этнический состав населения, образ жизни имеют региональный характер и могут оказывать влияние на распространенность переломов позвонков.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты переломов позвоночника при низком уровне травмы у лиц старших возрастных групп среди пожилых жителей города Иркутска.

Материалы и методы

С 2003 по 2006 гг. было обследовано 360 жителей г.Иркутска (180 мужчин и 180 женщин), в возрасте от 60 до 94 лет. Средний возраст обследованных был сопоставим, и у мужчин составил $74,9 \pm 2,6$ года, у женщин - $74,5 \pm 2,5$ года. Диагностика переломов и деформаций позвоночника основывалась на рентгенологическом исследовании позвоночника. Всем пациентам была выполнена стандартизированная спондилография в положении лежа, строго на левом боку, с центрацией на область 6 грудного позвонка в грудном отделе и на зону 3 поясничного позвонка в поясничном отделе позвоночника. В целом, на двух спондилограммах позвоночный столб был зафиксирован в диапазоне от 4 грудного до 4 поясничного позвонков [1]. Определялись такие рентгенодиагностические признаки остеопороза, как увеличение рентгенопрозрачности тел позвонков, подчеркнутость замыкательных пластинок, исчезновение поперечной и усиление вертикальной исчерченности тел позвонков, характерные деформационные их изменения, а также формирование кифоза грудного отдела и гиперлордоза поясничной части позвоночного столба [4]. Для выявления деформаций и переломов позвоночника проводилось рентгеноморфометрическое исследование по методу Фелсенберга [8]. Данный метод заключается в количественной оценке деформаций позвоночника, основанной на измерении 3-х высот тела позвонка: передней (а), средней (м), задней (р). Эти высоты каждого позвонка от D4 до L4 измерялись в миллиметрах непосредственно

на рентгенограммах. У каждого исследуемого анализировалось 13 позвонков. На основании измерения вычислялись отношения высот - индексы тел позвонков: передне-задний (а/р) - отношение высоты переднего края к высоте заднего; средне-задний (м/р) - отношение высоты средней части тела к высоте заднего края; задне-задний (р/рп) - отношение измеренной высоты заднего края к ее величине в норме. При этом индекс (р/рп) определялся как снижение заднего размера исследуемого позвонка к задним размерам любого из двух вышележащих и двух нижележащих позвонков. Нормальное значение индексов равно 100% (все размеры тела позвонка имеют одинаковую высоту). Степень изменения формы позвонков выражали в стандартных отклонениях (SD). 1SD составляет около 5 % от нормы. Значение деформационных отклонений со снижением индексов на 4 SD и более расценивается как перелом [8].

Выделены следующие типы деформаций позвонков: передняя клиновидная деформация, характеризующаяся снижением высоты передних и средних отделов; двояковогнутая деформация, при которой уменьшается отношение среднего размера к заднему (м/р). При этом значения (а/р) и (р/р) соответствуют норме. И компрессионная деформация - относительно равномерное снижение высоты тела позвонка во всех отделах.

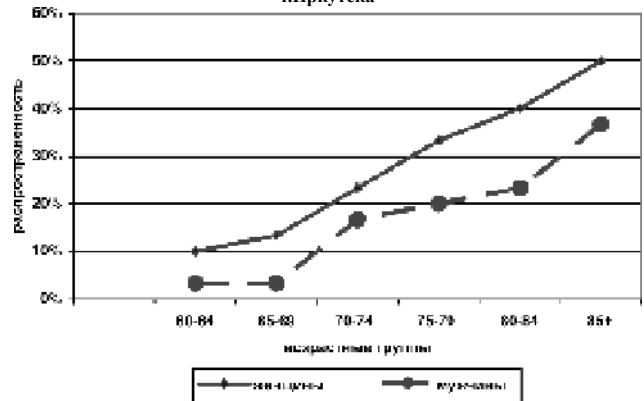
Была проведена дифференциальная диагностика остеопороза и иных заболеваний, сопровождающихся изменениями формы позвонков (болезнь Шейерман-Мау, деструктивные изменения при воспалительных и опухолевых заболеваниях, последствия травматических переломов тел позвонков и их деформации при выраженном остеохондрозе).

Результаты и обсуждение

Рентгенологические признаки остеопороза выявлены у 154 (85,5%) женщин и 139 (77,2%) мужчин старше 60 лет. Остеопоротические переломы тел позвонков (снижение высоты на 20% и более) были определены у 82 человек (у 31 мужчины и 51 женщины), что составило 22,8% (у мужчин - 17,2 %, у женщин - 28,3 %). Эти высокие показатели распространенности согласуются с распространенностью равной 21% в случайной выборке пожилых женщин Дании [10] и показателями частоты переломов, полученными при многоцентровом исследовании в Канаде [9]. В нашей стране распространенность переломов позвоночника среди жителей старше 50 лет в одном из районов Москвы составила 11,8% (у мужчин - 14,5%, у женщин - 10,0%) [2], среди жителей г. Ярославля - у 12,3% мужчин и 15,8% женщин [1]. Распространенность остеопоротических переломов позвонков в выборке жителей Екатеринбурга 50 лет и старше по данным рентгеноморфометрического метода Фелсенберга частота была ниже и составила 7,1 % без статистически значимых различий у мужчин [3].

В крупном многоцентровом исследовании EVOS (36 центров из 18 европейских стран), выполненном по единому дизайну, выявлено колебание распространенности

Рис 1. Частота переломов позвоночника в популяции лиц старше 60 лет г.Иркутска



ти деформаций позвонков среди лиц 50 лет и старше от 6,2% до 20,7%. При этом, соотношение между женщинами и мужчинами также варьировало от 0,55 до 1,75. Распространенность деформаций при этом значительно колебалась между центрами, достигая трехкратных различий, и была выше в Скандинавских странах. Так, в Швеции частота переломов позвонков определена у 20,7% у женщин и 16,7 % у мужчин; в Норвегии - у 19,2% и 15,7 % соответственно. Реже переломы позвонков диагностированы в странах Восточной Европы (в Чехии у 6,2% женщин и у 8,1 % мужчин, в Польше у 12,7 % и 10,4 % соответственно) [15]. Изучение распространенности переломов позвонков у лиц старше 50 лет в Китае выявило более высокие показатели: 18,5 % у женщин и 16,5 % у мужчин [14].

Распространенность переломов позвонков у пожилых людей г. Иркутска повышалась с возрастом от 3,3% у мужчин и 10% у женщин в возрасте 60-64 лет до 36,7% у мужчин и 50 % у женщин в возрасте 85 лет и старше (рис.1). Как видно из результатов исследования, распространенность остеопоротических переломов позвонков у женщин превышала таковую у мужчин. При рентгеноморфометрическом исследовании стратифицированной по возрасту случайной выборки 762 Рочестерских женщин, распространенность остеопоротических переломов позвонков составила 25,3 % (частота увеличивалась от 7,6% в 50-54 года до 64,3% в возрасте 90 лет) и также незначительно отличалась от полученных нами данных [6]. Среди японских женщин выявлено также увеличение частоты переломов с возрастом, составив 13,0% в группе 65-69 лет, что согласуется с результатами нашего исследования – 13,3% [13].

Наиболее часто переломы позвонков встречались в грудном отделе позвоночника в телах D7, D8, D12 и в поясничном отделе в телах L1, L2. При этом, в грудном отделе переломы обнаруживались в 4,5 раза чаще, чем в поясничном. Самой распространенной оказалась передняя клиновидная деформация, выявленная в 135 позвонках (в 106 грудных и 29 поясничных), что составило 77,1% общего числа переломов; двояковогнутая деформация обнаружена в 35(20%) позвонках (27 – в грудных и 8 – в поясничных). И компрессионная деформация была выявлена в 5 позвонках (2 – в грудных и 3 – в поясничных), что составило 2,9%. Множественные переломы позвонков (три и более) выявлены несколько чаще у женщин (59 женщин против 47 мужчин), что составило 33,7% и 26,8% от числа лиц с переломами

позвонков (разница статистически не значима, $p > 0,05$). Таким образом, самыми частыми типами деформаций позвонков являются передние клиновидные деформации, что соответствует данным ряда исследователей. Так, у 70-летних женщин Дании клиновидная деформация позвонков составила 80% [10], а в случайной выборке женщин Рочестера – 62% [6]. Как и в нашем исследовании, компрессионные деформации стояли на последнем месте после двояковогнутых в канадском многоцентровом исследовании (CaMOS) [9].

Таким образом, переломы позвоночника являются частыми осложнениями остеопороза не только у женщин, но и у мужчин пожилого возраста. Данные по распространенности их в популяции г.Иркутска сопоставимы с результатами исследований, проведенных в странах Западной Европы (Бельгия), Скандинавии, США (Рочестер), Японии. Эпидемиологические данные по частоте остеопороза и переломов позвоночника необходимы для разработки стратегии эффективной профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белосельский Н.Н., Ершова О.Б. Рентгенодиагностическое и рентгеноморфометрическое исследование позвоночного столба при остеопорозе // Научно-практ. ревматология. – 2000. - №3. – С. 4-11.
2. Беневоленская Л.И. Остеопорозактуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - №1. - С. 4-7.
3. Евстигнеева Л.П. Эпидемиологическое исследование остеопоротических деформаций позвонков у жителей города Екатеринбург старших возрастных групп: Автореф. дис. ... канд. мед наук // Екатеринбург, 2002. – 25 с.
5. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis: state of the art // Osteoporos. Int.-2000.-Suppl.11.-P.1.
6. Cooper C., Atkinson E.J., Melton L.J.111. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989 // J. Bone Miner. Res. - 1992. - №7. - P.221-227
7. De Laet C.E., van Hout B.A., Burger H. et al. Incremental cost of medical care after hip fracture and first vertebral fracture: the Rotterdam study // Osteoporos. Int. - 1999. - Vol. 10. - P.66-72.
8. Felsenberg D., Wieland E., Gowin W. et al // Morphometric analysis of roentgen images of the spine for diagnosis of osteoporosis – induced fractures // Med. Klin. – 1993. – Suppl 2. - P. 26-30.
9. Jackson S.A., Tenenhouse A., Robertson L. and the CaMos Study Group. Vertebral Fracture Definition from Population - Based Data: Preliminary Results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos) // Osteoporos.Int. - 2000. - Vol.11. - P.680 - 687.
10. Jensen G.F., Christiansen C., Boesen J., et al. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures: a unifying approach to postmenopausal osteoporosis. // Clin. Orthop. - 1982: - 166. – p.75-81
11. Johnell O., Kanis J., Gullberg G. Mortality, morbidity, and assessment of fracture risk in male osteoporosis // Calcif. Tissue Int. - 2001. - Vol.69, N4. - P.182-184.
12. Kado D.M., Browner W.S., Palermo L. et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // Arch. Intern. Med. - 1999. - Vol. 159, N11. - P.1215-1220.
13. Kitazawa A., Kushida K., Yamazaki K. et al. Prevalence of vertebral fractures in a population-based sample in Japan // Bone Miner. Res. - 2001. – Vol. 15. – P.1761-1768.
14. Ling X., Cummings S.R., Mingwei Q. et al. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing Osteoporosis Project // J. Bone Miner. Res. - 2000. - Vol.15, N10. - P.2019-2025.
15. Reeve J., et al. The European prospective osteoporosis study // Osteoporos Int. - 1996. - Suppl 3. - P. 16-19.

THE INCIDENCE OF VERTEBRAL FRACTURES IN ELDERLY PEOPLE IN IRKUTSK CITY

J.V. Bazhenova, L.V. Menshikova, V.G. Pustoserov

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

To study the prevalence of osteoporotic vertebral fractures the group we formed 360 people (180 men and 180 women) older than 60 years. The diagnostics of osteoporosis and vertebral fractures was based on the X-ray investigation of vertebral column and morphometric analysis of X-ray pictures with the D.Felsenberg method. This method is based on the quantitative evaluation of vertebral deformation. The degree of change in the shape of vertebrae was expressed in standard deviation (SD). The values of deformation deviation are considered as the fracture when their indices decrease by -4 SD or more. Radiographic signs of osteoporosis were detected in 154 (85,5%) women and 139 (77,2%) men. Typical osteoporotic vertebral deformations (> -4 SD) were detected in 22,8% patients (17,2% men and 28,3% women). These deformations considerably increase with the age.

© ЗЛОБИНА Т.И., КАЛЯГИН А.Н., АНТИПОВА О.В., ТУПИЦЫНА Г.В. - 2007

РОЛЬ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Т.И. Злобина, А.Н. Калягин, О.В. Антипова, Г.В. Тупицына

(МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк, Иркутский городской ревматологический центр, зав. – Т.И. Злобина; Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Представлены принципы и методика организации школ для больных с хроническими заболеваниями суставов на примере школ больных с остеоартрозом. Проанализированы результаты собственной работы в этом направлении.

Ключевые слова: образовательные программы, школы для больных, ревматологические больные, болезни костно-мышечной системы.

В обществе увеличивается доля пожилых людей и прогнозируется рост больных с дегенеративными заболеваниями суставов. В частности, в настоящее время остеоартроз (ОА) коленных суставов приобретает все большую социально-экономическую значимость для здравоохранения и общества в целом. ОА относится к хроническим неинфекционным заболеваниям («болезни цивилизации»). В прогрессировании заболевания принимает участие ряд модифицируемых факторов риска, на которые возможно воздействовать в плане профилактики заболевания и его обострений. Выполнение этой задачи возможно, если пациент активно участвует в лечебном процессе. Для этого он должен иметь определенные знания о своем заболевании, что достигается методами его обучения. В настоящее время проблема обучения пациентов стоит остро еще и потому, что больные с хроническими заболеваниями при улучшении состояния часто прерывают лечение и не следуют рекомендациям врача.

В здравоохранении внедряется приоритет качества в оценке работы врача, что заставляет особое внимание уделять комплаентности в лечении. Именно комплаентность во многом определяет течение и прогноз заболевания. Даже при точной диагностике, квалифицированно назначенном лечении, эффективность его будет низкой, если пациент не соблюдает назначенного лечения. Причиной этого нередко является недостаточная информированность пациента о своем заболевании.

Сейчас по-новому рассматривается роль пациента в лечебном процессе, предусматривается равная ответственность врача и пациента. Причем, в лечении хронических заболеваний фокус перемещается на пациента. Больные во многом должны взять на себя ответственность за состояние своего здоровья. Для выполнения этой цели требуется просвещение и обучение больных. В «Рекомендациях EULAR-2003» говорится: «Просвещение и предоставление информации должно составлять неотъемлемую часть лечения любой хронической болезни. Это является профессиональной обязанностью и должно включать информацию о заболевании, проводимых исследованиях и лечении». Этим же указаниям следуют «Клинические рекомендации по ведению больных остеоартрозом Ассоциации врачей общей практики России и Ассоциации ревматологов России» и свидетельствуют о высоком уровне доказательности эффективности лечения ОА: «Обучение должно быть неотъемлемой частью лечения больных ОА и включать представления о здоровом образе жизни, основных аспектах ОА, рекомендации по снижению веса и выполнению физических упражнений, знакомство с основными направлениями лечения заболевания (уровень А). Эффективность образования в лечении больных ОА доказана в ряде клинических исследованиях, которые показали уменьшение боли, умение справляться с обострением болезни (А), улучшение физического состояния, повышение качества жизни (С), уменьшение визитов к врачу, снижение экономических затрат на 80%. Следовательно, образование пациента безусловно играет существенную роль в лечении больных хроническими заболеваниями суставов. Известны различные образовательные методы при ОА – это снабжение больного печатной продукцией, регулярные контакты по телефону, проведение групповых занятий (школ), обучение супруга (супруги). Цель любой образовательной программы для больных должна заключаться не только в том, чтобы дать знания о своей болезни, но и изменить поведение больных в отношении применения ими лекарственной терапии и реабилитационных мероприятий для улучшения исхода заболевания. Каждый врач должен стремиться к тому, чтобы его пациент с ОА умел: дозировать физическую нагрузку, соблюдать гипокалорийную диету, самостоятельно снимать и предупреждать болевой синдром, защищать суставы при ежедневной активности, выполнять физические упражнения на разгруженных суставах, критически относиться к рекламе и недоказанным способам лечения.

Известно, что 2/3 больных ОА самостоятельно пробуют различные способы лечения и 40% продолжают пользоваться дополнительными нетрадиционными способами лечения даже после консультации ревматолога и только 64% следуют его рекомендациям.

Существуют разные варианты обучения пациентов: индивидуальное консультирование, «пассивная» школа, «активная» школа. Классическая «пассивная» модель обучения – педагогический подход – это школьное обучение, лекции. Пациент при этом пассивен. Это для большой аудитории больных, где пациент приобретает конкретные знания. Такое обучение проводится в крупных лечебных и реабилитационных центрах. «Активная» модель обучения – андрогогический подход. Особенность этого обучения в том, что обучающемуся принадлежит ведущая роль, пациент активен. Обычно это небольшие группы пациентов, такое обучение практикуется в отдельных поликлиниках. Основные методы обучения в небольших школах – дискуссии, решение конкретных задач, деловые игры. Обучающийся сам формирует мотивацию к постановке и выполнению своей индивидуальной цели и задачи по лечению. Полученные знания и навыки обучаемый сразу же закрепляет на практике. Главное в небольших группах обучения не столько информация о болезни, сколько обучение способам самопомощи при болевом синдроме, физическим упражнениям на суставах, методам разгрузки суставов.

Программы обучения в «Школах» должны быть стандартизированы. Важным является периодическое повторение «Школы» обучения. Для успешной работы обучающей программы необходим особый подбор медицинских работников. Персонал, занимающийся обучением должен иметь высокий профессиональный уровень компетентности, уметь представлять информацию живо и интересно. Контингент больных для «Школ» необходимо планировать. К обучению желательно привлекать членов семей. Тщательно следует разрабатывать программу обучения и содержания каждого занятия. Во главу программы ставить ключевую задачу – изменение образа жизни пациента в его собственных интересах.

В обучении больных нередко приходится преодолевать препятствия. Во-первых, такими препятствиями могут быть: физическое состояние больного, финансовые обстоятельства, отсутствие системы поддержки, некомпетентная информация от друзей, соседей и органов массовой информации, низкий уровень образования, а также культурные, этнические и языковые барьеры. Во-вторых, серьезным препятствием для обучения может стать отсутствие мотивации у пациента. Нередко к срыву или невыполнению рекомендаций врачей пациента подталкивает его окружение или негативный прошлый опыт. Часто у пожилых людей встречается отрицание личной ответственности за свое лечение. Пациенту следует внушить, что врач – всего лишь помощник, а не нянька.

Перед началом обучения необходимо установить сотрудничество с больными и доверительные отношения. В процесс обучения активно включать не только тех, кто постоянно задает вопросы, а всех пациентов, независимо от возраста, пола, национальности, социального и экономического положения. Общаться с пациентами надо уметь «на их языке», поощрять записи. Пациенту необходимо внушить, что именно его собственное поведение может повлиять на исход лечения. Пациент должен сам выбрать те факторы риска, на которые он должен повлиять. Врач только советует, какими проблемами заняться в первую очередь, помогает пациенту оставить собственный, индивидуальный, реалистичный, конкретный план и отслеживать его выполнение.

Эффективность обучения нуждается в постоянной оценке. Для этого, в амбулаторную карту следует заносить записи об обучающихся, консультациях, темах, времени занятий. Больной должен вести дневник заболевания, куда рекомендуется заносить самые важные сведения – прием

препаратов, свое состояние (боли и т. д.), а также пищевой дневник. Важно подчеркивать любые, даже самые маленькие положительные сдвиги, хвалить его за соблюдение принципов лечения, правильное поведение и понимание задач обучения.

В Иркутском городском ревматологическом центре в течение последних двух лет работает 2 образовательные классических «Школы», организованные при активном участии «Иркутской региональной общественной организации больных ревматическими заболеваниями». Одна из них «Школа для больных с ревматоидным артритом» и другая – «Школа для больных с остеоартрозом». Каждая школа состоит из 6 занятий (табл. 1), где помимо лекционного материала отрабатываются некоторые практические навыки. Школу посещают больные ревматологического стационара и диспансерные больные поликлиник города и области. Занятия в «Школах» организуются 2 раза в году: весной и осенью.

Таблица 1. Краткая характеристика занятий «Школы для больных остеоартрозом»

№	Название	Характеристика сути занятия	Оснащение
1.	Общие понятия об ОА	Факторы развития ОА. Основные проявления ОА	Презентации для каждого занятия.
2.	Немедикаментозные методы лечения	ЛФК, контроль веса, реабилитационное лечение	Различные ортезы. Инструментарий для ЛФК (мячи, губки, шары). Плакаты. Альбомы
3.	Медикаментозные методы лечения	НПВП и анальгетики. Ревматологические гели	
4.	Базисная терапия ОА	Хондропротекторы	
5.	Локальная терапия ОА	В/суставное введение лекарств	
6.	Питание при ОА	Калорийность пищи, разгрузочные дни	

Программа школы по ОА состоит из 6 занятий. Каждое следующее занятие начинается с повторения основных моментов предыдущих занятий, заканчиваются они вопросами и ответами и в конце беседа за чашкой чая в непринужденной обстановке, где больные делятся впечатлениями о полученных знаниях. На первом занятии пациентов знакомят с общими понятиями об ОА с акцентом на роль пациента в лечебном процессе и на модифицируемые факторы риска развития ОА. На втором занятии

первая часть посвящается двигательной активности пациента, обращается внимание на то, что физические упражнения и тренировка мышц проводятся на разгруженных суставах. Во второй половине занятия основное внимание уделяется контролю массы тела как важного фактора в развитии и прогрессировании ОА. На занятии по медикаментозному лечению подробно разбираются принципы терапии НПВП, НПВП-ассоциированная патология ЖКТ и ее профилактика. При разборе базисной терапии больных знакомятся с различными болезнью-модифицирующими препаратами, упор делается на длительное многолетнее лечение. Отдельное занятие посвящается внутрисуставной терапии ОА с анализом показаний, противопоказаний и осложнений. На заключительном занятии разбираются вопросы питания при ОА, основной акцент делается на негативную роль ожирения. Подробно освещается суточная энергетическая потребность в зависимости от пола, возраста, профессии и интенсивности труда. Больных обучают принципам построения рациона при избыточной массе тела, учат рассчитывать суточный рацион по таблицам калорийности основных продуктов, знакомят с психологическими приемами питания при ожирении.

Посещаемость школы обеспечивается посредством приказа Начальника Управления здравоохранения г. Иркутска и через ревматологов поликлиник города, используются объявления и приглашения. Качество усвоения материала проверяется путем заполнения пациентами соответствующих анкет до и после занятия. Количество посещающих «Школу» колеблется от 30 до 50 чел.

Таким образом, проведение образовательных программ для больных хроническими заболеваниями суставов приносит большую пользу и существенно способствует успешности терапии, улучшению качества жизни и реабилитации больных. Считаем целесообразным рекомендовать данный вид работ для врачей лечебно-профилактических учреждений стационарного и амбулаторно-поликлинического типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Немедикаментозная терапия (сообщение 7). // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 70. №1. – С. 91-95.
2. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. / Под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
3. Остеоартроз: современные представления о клинике, диагностике и лечении. / Состав. А.Н. Калягин, Н.Ю. Казанцева. Под ред. Ю.А. Горяева. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 33 с.
4. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol.62. – P. 1145-1155.

THE ROLE OF EDUCATIONAL PROGRAMMES IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

T.I. Zlobina, A.N. Kalyagin, O.V. Antipova, G.V. Tupitsina

(Irkutsk Clinical Hospital №1, Irkutsk State Medical University, Irkutsk Rheumatologic Center)

There have been presented the principles and methods of organization of schools for the patients with chronic diseases of joints on the example of the schools for the patients with osteoarthritis. The results of our own work in this field have been analyzed.

© ДОРОХОВ А.В., ДАЦ Л.С., МЕНЬШИКОВА Л.В. - 2007

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ БОЛЕЙ В СПИНЕ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГИРКУТСКА

А.В. Дорохов, Л.С. Дац, Л.В. Меньшикова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

Резюме. Проведено анкетирование 3998 жителей Иркутска в возрасте от 14 до 90 лет для изучения распространенности боли в нижней части спины. Анализируемая выборка была репрезентативна по полу и возрасту популяции города. Установлена высокая частота встречаемости данного синдрома, особенно у людей среднего возраста. У большинства опрошенных боли в спине носят хронический рецидивирующий характер. Выявлен высокий процент респондентов (36,7%), находившихся на листе нетрудоспособности по поводу болей в спине.

Ключевые слова: боль в спине, распространенность, временная нетрудоспособность, эпидемиология.

В практике врача первичного звена больные с боли в спине встречаются довольно часто. Боль в спине приобретает характер эпидемии: 80% людей, по крайней мере, один раз в жизни предъявляют жалобы на боли в спине, причём 75% из них находятся в возрасте от 30 до 59 лет [9]. Проводимая в настоящее время под эгидой ВОЗ Всемирная декада костей и суставов (Bone and Joint Decade 2000-2010гг.) направлена на улучшение качества жизни лиц, страдающих заболеваниями костно-мышечной системы, включая боли в спине, повышение информированности населения, проведения научных исследований по эпидемиологии данной патологии, методам профилактики и лечения. Изучение истинной распространённости болей в спине в нашем регионе, их медико-социальной значимости, позволит выявить круг лиц, нуждающихся в медицинской помощи, снизить процент хронизации болевого синдрома, своевременно проводя ряд профилактических и лечебных мероприятий.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространённости болей в спине в популяции г. Иркутска и медико-социальной значимости.

Материалы и методы

На первом этапе исследования проводилось анкетирование лиц от 14 лет и старше, проживающих в Свердловском и Октябрьском районах г.Иркутска. Анализируемая выборка была репрезентативной по полу и возрасту населению г. Иркутска по данным Управления статистики. Из списочного состава 4500 жителей, было опрошено 3998 человек, отклик составил 88,8%. Скринирующая анкета включала вопросы о наличии в настоящем и/или прошлом болей с спине, временной нетрудоспособности по поводу данного синдрома. Также фиксировались данные об установленном диагнозе, врачом какой специальности был выставлен диагноз, какими препаратами пользовались больные для купирования болевого синдрома.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6.0». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди опрошенных лиц преобладали женщины – 2664(66,6%) человек против 1355(33,4%) мужчин. Средний возраст респондентов составил $42,8 \pm 17,9$ года.

Данные о распространённости жалоб на боли в спине среди респондентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты опроса жителей г. Иркутска о наличии болей в спине

Варианты ответов	Общая группа (n = 3998)	Мужчины (n = 1355)	Женщины (n = 2663)
А	1291	519	772
Б	567	215	352
В	1773	497	1276
Г	367	104	263

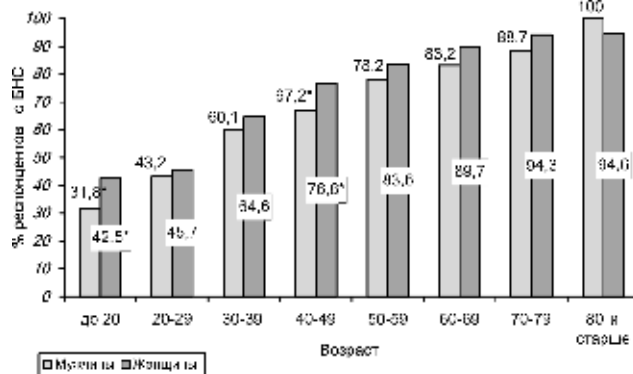
Примечание: А – никогда не беспокоили, Б – были, но последний год не беспокоят, В – были раньше и беспокоят периодически или постоянно последний год, Г – возникли и беспокоят последний год

По полученным данным установлено, что боли в спине никогда не беспокоили 1291 чел., что составило 32,3%. Болевой синдром был когда-либо в жизни у 67,7% опрошенных (2707 чел.). В последний год боли в спине беспокоили половину респондентов – 53,5% (2140 чел.).

На листе нетрудоспособности находилось 951 человек (323 мужчин и 628 женщин), то есть 36,7 % среди лиц старше 18 лет когда-либо испытывавших боли в спине.

Наибольшая распространённость болей в спине приходилась на трудоспособный возраст и составила в возрастной группе 50-59 лет 14,6% (583 чел.) и в 40-49 лет 13,7% (549 чел.). Однако внутри возрастных групп распространённость болей в спине увеличивалась с возрастом, и была достоверно выше у женщин в возрастных группах до 20 лет и 40-49 лет. Все мужчины старше 80 лет отмечали наличие болей в спине (рис. 1).

Рис. 1. Распределение респондентов, имевших боли в спине по возрастным группам



Примечание: * $p < 0,05$

У большей части населения БНС беспокоили постоянно или периодически последний год, т.е. имели хронический рецидивирующий характер.

Количество больных с болями в спине, осмотренных врачами различных специальностей, составило 62,2% (1684 чел.). Большинство из них были осмотрены терапевтами, врачами общей практики (850 чел.) и ревматологами (663 человека), меньше неврологами (119 чел.) и хирургами (включая травматологов и ортопедов) – 87 чел.

При опросе выявлены наиболее распространённые диагнозы у взрослых: остеохондроз – у 1292 (39,7 %) человек, остеопороз – у 100 (2,7 %), анкилозирующий спондилит – у 6 (0,2 %), грыжи диска – у 37 (1 %), радикулит – у 28 чел. (0,8%). Клинически манифестные и рентгенологически подтвержденные переломы позвоночника в анамнезе отметили 24 (0,6 %) человека. Среди подростков (300 чел.) остеохондроз позвоночника отметили трое (1%), сколиоз – 20 (6,7%), болезнь Шейерман-Мау – 1 (0,3%).

При ответе на вопрос о лекарственных препаратах, которые взрослые жители когда-либо употребляли по поводу болей в спине, наиболее частыми ответами были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 50,1 % и анальгин 31,0 %, реже парацетамол 14,7 %.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой распространённости болей в спине среди сибиряков. Высокую частоту болей в спине выявили В.Ф. Walker с соавт. [4] при обследовании 3000 жителей Австралии, где 79,2% опрошенных имели боль в нижней части в течение жизни. В западных странах распространённость только болей внизу спины варьирует в пределах 49-70% [5,6]. По нашим данным наибольшая распространённость болей в спине отмечена в возрастных группах 40-49 лет и 50-59 лет, имеющих наиболее высокий уровень физической активности, что согласуется с результатами проспективного исследования, проведенного в Манчестере, где пик распространённости болей внизу спины пришёлся на возраст 45-59 лет и чаще встречались у женщин [7]. В популяции г.Иркутска практически во всех возрастных группах распространённость болей в спине была несколько выше среди женщин, а в группах до 20 лет и 40-49 лет это различие было статистически достоверно ($p < 0,05$). Похожий результат показало исследование, проведенное в Швеции, где среди 35-45-летних респондентов распространённость боли в спине была выше у женщин [8]. Самым частым диагнозом в связи с болью в спине среди подростков оказался сколиоз, а среди взрослых – остеохондроз. Однако необходимо учитывать, в последнее время наблюдается гипердиагностика остеохондроза в связи с переоценкой диагностического значения рентгенографии [1] и недостаточного широкого применения компьютерной томографии и МРТ, а также денситометрии для диагностики остеопороза и осторожности при выявлении компрессионных переломов. Большинство респондентов не знали диагноза. Обращает внимание достаточно большое количество больных, имеющих временную нетрудоспособность по

поводу болей в спине. Для купирования болевого синдрома большинство больных использовало НПВП (36,5%), в то время как в исследовании, проведенном в Москве, на применение и эффективность НПВП указали лишь 10% респондентов [2]. Настораживает довольно частое использование больными анальгина для купирования болевого синдрома. В то время как его применение строго ограничено или запрещено во многих странах в связи с его миелотоксическим действием [3].

Таким образом, высокая распространенность болей в спине среди жителей г.Иркутска, определяет актуальность проблемы этой патологии для врачей многих специальностей и, прежде всего, для терапевтов, врачей общей практики, ревматологов и неврологов. Учитывая преобладание лиц трудоспособного возраста, хронический рецидивирующий характер у большинства больных, высокую частоту временной нетрудоспособности, а, так же, распространенность самолечения, необходимы мероприятия по информированности о данной проблеме среди населения.

PREVALENCE OF BACK PAIN IN ADOLESCENTS AND ADULT PEOPLE IN IRKUTSK

A.V. Dorokhov, L.V. Menshikova, L.S. Duts
(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Russia)

3998 people older than 14 years were questioned in Irkutsk to evaluate the prevalence of back pain. It has been estimated that the prevalence of back pain was higher, especially among middle-aged people. Most respondents had recurrent and chronic back pain. A large number of questioned people had temporary disability due to back pain.

© СЕЛИЦКАЯ О.В., КЛЕМЕНКОВ С.В. — 2007

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ У ЖЕНЩИН

О.В. Селицкая, С.В. Клеменков

(Красноярская государственная медицинская академия — ректор д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. — д.м.н., проф. Е.И. Харьков)

Резюме. В статье представлен сравнительный анализ течения подагры у женщин и мужчин. Оценены данные анамнеза, суставной синдром, сопутствующие заболевания и результаты биохимического исследования крови. Было выявлено, более тяжелое течение подагры у женщин среднего возраста.

Ключевые слова: подагра, гипеурикемия, гендерные различия.

На сегодняшний день подагра является не только одной из ревматологических патологий, но и общемедицинской проблемой. Этот факт обусловлен увеличением роста заболеваемости подагрой. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют об истинном увеличении распространенности болезни. В ряде работ показано, что заболеваемость подагрой удвоилась за последние 10-20 лет [1,3, 2,4,5,6]. И даже эти данные, считаются заниженными, из-за наличия межприступных периодов, создающих впечатление «благополучности» болезни и отсутствия обращения к врачу. По данным Краевого ревматологического центра (КРЦ), удельный вес подагры среди суставной патологии в 1996-1999 гг. варьировал примерно в одинаковых пределах (4,3-4,8%). Заметное увеличение числа больных отмечено в 2002 (5,2%). Значительное нарастание доли больных с подагрой наблюдалось в 2001 — 2003 гг., соответственно, 6,7-7,6-10,5%. В последующие 3 года (2004-2006г.г.) также прослеживается тенденция к увеличению этих больных, соответственно, 11,8-10,9-12,2%.

Эта тенденция относится не только к мужчинам среднего возраста, но и женщинам той же возрастной группы. Хотя у женщин по сравнению с мужчинами наблюдается более высокое выведение мочевой кислоты, связанное с действием эстрогенов. Среди причин увеличения подагрического артрита у женщин выделяют: прием диуретиков, артериальную гипертензию, ожирение, гипергликемию, сахарный диабет, гормональные расстройства, метаболический синдром. Нельзя не отметить, что у женщин повышение уровня мочевой кислоты, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4].

- ### ЛИТЕРАТУРА
1. Болевые синдромы в неврологической практике. / Под ред. А.М.Вейна. — М.: МЕДпресс, 2001. — 365 с.
 2. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Частота и характер боли в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве (сообщение 1) // Научно-практическая ревматология. - 2007. - № 2. - С. 14-18.
 3. Hedenmalm K., Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole) // Eur J Clin Pharmacol. - 2002. - Vol. 58; №4. - P. 265-274.
 4. Walker B.F., Muller R., Grant W.D. Low back pain in Australian adults. Prevalence and associated disability // Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics. - 2004. - Vol. 27, Issue 4. - P. 238-244.
 5. Van Tulder M.W., Koes B.W. Low back pain: acute. Clinical Evidence. London: BMJ Publishing Group, 2006.
 6. Van Tulder M.W., Koes B.W. Low back pain: chronic. Clinical Evidence. London: BMJ Publishing Group, 2006.
 7. Papageorgiou A., Croft P., Ferry S., et al. Estimating the prevalence of low back pain in the general population - Evidence from the South Manchester back pain survey // Spine. - 1995. - Vol. 20; №17. - P. 1889-1894.
 8. Linton S. J., Hellsing Anna-Lisa M.S., Hallden Karin B.A. A Population-Based Study of Spinal Pain Among 35-45-Year-Old Individuals: Prevalence, Sick Leave, and Health Care Use // Spine. - 1998. - Vol. 23; №13. - P. 1457-1463.
 9. Ehrlich G.E., Khaltavaev N.G. Low back pain initiative. Geneva: World Health Organization; 1999. - 152 p.

Цель работы: Сравнение течения подагры у женщин и мужчин, которые были сопоставимы по возрасту и длительности болезни, а также сопутствующей патологии.

Материалы и методы

Нами было обследовано 50 больных подагрой, г. Красноярск у которых диагноз удовлетворял критериям Валласа. Обследование больных проводилось в ГКБ №1 и Краевом Ревматологическом Центре (КРЦ) г. Красноярск по специальной карте-анкете, разработанной Институтом ревматологии РАМН в которой уточнялись демографические, анамнестические и клинические данные. Обследование включало в себя данные биохимического анализа крови, анализа мочи, рентгенографию суставов. Возраст пациентов варьировал с 40 до 56 лет. Больные были распределены на две группы сопоставимые по среднему возрасту и средней длительности болезни. I группу больных составили женщины с подагрическим артритом, средний возраст которых был 52±4,1 года, длительность заболевания — 5,0±1,6 лет. II группу больных составили мужчины с подагрическим артритом, средний возраст которых был 51±2,3 года, длительность заболевания — 5,5±1,6 лет. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при АД 140/90 мм рт.ст., она имела место у 41(82%) пациентов. Диагноз ИБС устанавливался на основании опроса больного в соответствии с критериями ВОЗ (1979) и имел место у 19(38%), ИМ выявлен у 6 (12%) больных. Метаболический синдром диагностировали на основании рабочих критериев экспертов Национального института здоровья США у 37 (74%) больных, для диагностики

сахарного диабета (СД) использовали критерии ВОЗ. СД 2 типа выявлен у 9(18%) больных. Диагноз хронической почечной недостаточности (ХПН) устанавливался на основании классификации С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко (1982). Клинику ХПН имели 9 (18%) больных.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Для количественных признаков, имевших нормальное распределение, результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений (M(s)). Для сравнения двух групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U тест). Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости (p), менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В обеих группах больных дебют заболевания начинался с I плюсне-фалангового сустава стопы, другие суставы вовлекались в процесс реже. Только у одной женщины дебют заболевания начинался с мелких суставов кистей. У I группы межприступный период составил $4,2 \pm 0,9$, во II — $8,6 \pm 0,7$ месяцев. Таким образом, рецидивы заболевания наблюдались чаще у женщин. При оценке данных особенностей суставного синдрома в обеих группах, отмечалось, что в процесс вовлекались как суставы верхних конечностей, так и нижних конечностей. Однако необходимо отметить, что суставы верхних конечностей поражались больше у женщин, чем мужчин. Хронический артрит диагностировался в 2 раза чаще у I группы больных. Полиартриты встречались у женщин уже на второй год болезни в среднем $2,4 \pm 0,6$ года и в четыре раза чаще, чем у мужчин. Во II группе больных полиартриты развивались на год позже в среднем через $3,5 \pm 0,5$ года. Суставной синдром у женщин прогрессировал быстрее и тяжелее чем у мужчин одного и того же возраста.

Таблица 1. Сравнительный анализ суставного синдрома у больных подагрой I и II группы

Суставы	I группа (n=25)	II группа (n=25)
I плюсне-фаланговый	24 (96%)	25 (100%)
суставы тыла стопы	22 (88%)	20(80%)
голеностопные	23 (92%)	22 (88%)
коленные	13 (52%)	12 (48%)
локтевые	18 (72%)	6 (24%)
лучезапястные	19 (76%)	6 (24%)
мелкие суставы кистей	18 (72%)	9 (36%)
Моноартрит	3 (12%)	9 (36%)
Олигоартрит	8 (32%)	14 (56%)
Полиартрит	14 (56%)	2 (8%)
Среднее число пораженных суставов	$4,5 \pm 1,4$	$2,8 \pm 1,2$

Был проведен анализ сопутствующей патологии у больных исследуемых групп. Диагноз артериальной гипертензии встречался у 40% женщин и 42% мужчин. По средним значениям САД и ДАД группы в целом не различались. ИБС, стенокардия, а также инфаркт миокарда развивался одинаково часто в обеих группах. Сахарный диабет второго типа встречался в три раза чаще у женщин. По данным анамнеза гипотиреоз отмечался только у женщин и составил 18%. Метаболический синдром был диагностирован у 74% больных и встречался одинаково часто в обеих группах. ХПН развивалась в I группе у 24%, а во

II группе — у только у 12% больных. Стойкая, высокая гиперурикемия, а также артериальная гипертензия способствовали более быстрому развитию и прогрессированию хронической почечной недостаточности. Наши данные согласуются с данными Ж.Д. Кабалова. Гинекологический анамнез у женщин имел следующие особенности: средний возраст менопаузы составил $49,8 \pm 1,3$. У 9 аменорея вызвана гинекологическими заболеваниями, у 3 женщин с экстирпацией матки, у 6 наблюдались дисгормональные расстройства. Принято считать, что подагра развивается у женщин в постменопаузальный периоде, так как эстрогены дают мощный урикозурический эффект. В результате наших наблюдений большая часть женщин в группе имела развитие естественного или искусственного климакса в анамнезе.

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований больных I и II группы

Показатель	I группа	II группа
УМК, мкмоль/л	$636,1 \pm 112,2^*$	$489 \pm 110,8$
Глюкоза, ммоль/л	$6,1 \pm 1,78$	$5,7 \pm 1,6$
Холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,2$	$5,5 \pm 1,3$
Креатинин, мкмоль/л	$101,2 \pm 20,9$	$94,1 \pm 16,3$
Мочевина, ммоль/л	$7,2 \pm 6,7$	$4,7 \pm 1,2$
Общий билирубин, мкмоль/л	$14,3 \pm 4,9$	$16,2 \pm 3,5$
АсАТ, ЕД/л	$32,3 \pm 22,1$	$27,9 \pm 15,2$
АлАТ, ЕД/л	$27,2 \pm 13,0$	$38,9 \pm 30,8$
Клубочковая фильтрация, мл/мин	$62,5 \pm 24,6^*$	$136,0 \pm 56,0$

* $p < 0,0001$.

Как видно из приведенных данных у женщин отмечался более высокий уровень мочевой кислоты. Именно выраженная и стойкая гиперурикемия является причиной более тяжелого поражения суставов. Вариант тофусной подагры был выявлен у 15 (30%) больных. Тофусная подагра в I группе было у 8 больных и у 7 во II группе. Тофусы как подкожные, так и костные развивались практически одинаково в обеих группах. Но было отмечено более раннее появление тофусов у женщин через $2,5 \pm 1,2$ года в сравнении с мужчинами через $4,8 \pm 1,3$ года.

Таким образом, у женщин среднего возраста подагра протекает тяжелее, за счет более выраженной гиперурикемии, тенденции к хронизации множественному поражению суставов и развитию хронической почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., и др. Ретроспективный анализ причин поздней диагностики подагры. // Клини. геронтология. — 2004. — №6. — С. 12-17.
2. Баятова К.В. Подагра у женщин. // Тер. арх. — 1987. — №4. — С.7-11.
3. Кабалова Ж.Д., Толкачева В.В., Каралова Ю.Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // Рус. мед. жур. — 2002. — Т.10. №10 — С. 43-49.
4. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. // Научно-практическая ревматология — 2004. — №1. — С.5-7
5. Peters T., Ball. G. Gout and hyperuricemia //Current Opinion in Rheumatic. — 1992. — V.4. — P.566-573.
6. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. //Arthr. And Rheum. — 1977. — №20. — P. 895-900.

COURSE OF A GOUT IN FEMALES

O.V. Selitskaja, S.V. Klemenkov
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The comparative analysis of a gout course in females and males. Severity of a gout course was assessed by the disease history articular syndrome, concomitant diseases, blood biochemistry. In resulted a more severe course of gout observed in the middle-aged women.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© АНТИПОВА О.В., ЗЛОБИНА Т.И., СКЛЯНОВА М.В. - 2007

АРТРОПАТИЯ ЖАККУ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

О.В. Антипова, Т.И. Злобина, М.В. Склянова

(Иркутский городской ревматологический центр, зав. – Т.И. Злобина,
Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Представлено клиническое наблюдение артропатии Жакку у больной с системной красной волчанкой.
Ключевые слова: артропатия Жакку, системная красная волчанка, наблюдение.

Системная красная волчанка (СКВ) – это полисиндромное заболевание с поражением различных органов и систем. Суставной синдром является ранним (40%) и наиболее частым (97%) проявлением этого заболевания [1]. Артриты при СКВ носят мигрирующий преходящий в основном обратимый характер. У некоторых развивается хронический артрит с поражением сухожилий и связок, что приводит к формированию подвывихов, сгибательных контрактур мелких суставов кистей и стоп. Деформация суставов ведет к нарушению их функции. У больных наступает инвалидность при отсутствии тяжелых органических поражений. Иногда у одних и тех же больных деформирующая артропатия сочетается со спонтанными разрывами крупных сухожилий. Причиной растяжений и разрывов сухожилий являются воспалительно-дегенеративные изменения. Воспалительный процесс в виде тендинитов и тендовагинитов заканчиваются фиброзом сухожилий, что уменьшает их прочность и вызывает спонтанные разрывы. Разрывам подвергаются сухожилия, испытывающие наибольшую нагрузку. Чаще наблюдаются разрывы ахиллова сухожилия, сухожилия квадрицепса, собственной связки надколенника [5]. В формировании патологии сухожильно-связочного аппарата большое значение придается лечению глюкокортикостероидами (ГКС). Считается, что ГКС ингибируют пролиферацию фибробластов и стимулируют коллагеназу. Рано начатая и длительная терапия ГКС подавляет воспаление и отдаляет сроки формирования деформирующей артропатии. Деформирующий полиартрит наблюдается у 20% больных СКВ, из них грубая деформирующая артропатия кистей – у 53% [1]. Деформирующая артропатия кистей, или синдром Жакку, встречается не только при СКВ. Ее распространенность составляет 5-13% [2]. На основании данных Н.А. Шостак [3] была разработана классификация артропатии Жакку, в которой выделена первичная артропатия, связанная с врожденными аномалиями соединительной ткани, и вторичная, развивающаяся на фоне воспалительных заболеваний суставов. Суставной синдром при СКВ в течение нескольких лет может быть единственным проявлением заболевания. Если в таких случаях развивается ДАК, возникает трудность в дифференциальной диагностике с ревматоидным артритом, поскольку ДАК при СКВ не отличается от ревматоидной деформации кисти. ДАК при СКВ может быть в виде ультранарной девиации, «шеи лебедя», «пуговичной петли», Z-образной деформации большого пальца и межкостной мышечной атрофии. Волчаночная артропатия характеризуется определенными клинико-рентгенологическими признаками, что отличает ее от ревматоидной артропатии. Деформирующая артропатия у больных СКВ отличается от ревматоидной тем, что она обусловлена непосредственным поражением сухожильно-связочного аппарата и мышц, а не костно-хрящевой деструкцией суставов, характерной для ревматоидного артрита. На рентгенограмме кистей при СКВ может определяться околосуставный или распространенный остеопороз, умеренное сужение суставных щелей, подвывихи преимущественно в межфаланговых и пястнофаланговых суставах. Костные эрозии встречаются редко, в 1-5% слу-

чаев [2]. Обычно эрозии единичные, мелкие и поверхностные, локализуются в дистальных межфаланговых суставах, костных анкилозов суставов не бывает. У больных с деформирующей артропатией наблюдается более высокий уровень СРБ и повышенная продукция цитокинов, ИЛ-1, ИЛ-6, индуцирующих острофазовую реакцию. Развитию деформирующей артропатии способствует длительно сохраняющаяся высокая активность заболевания. При люпус-артропатии в 30,7% определяется положительный ревматоидный фактор, в основном в низких титрах. С ним связывают эрозивные изменения в суставах у больных с СКВ. В 34,7% случаев деформирующая артропатия сочетается с антифосфолипидным синдромом (АФС). [4]. При АФС тромботическая васкулопатия сосудов, питающих сухожилия, рассматривается как одно из звеньев патогенеза периартикулярного фиброза. Отмечено, что у больных с деформирующей артропатией в дебюте заболевания с большой частотой встречается сосудистый синдром: «бабочка» – 73%, нефрит – 57,7%, синдром Рейно – 46,1%, дигитальные капилляриты – 38,5% [4]. Деформирующая артропатия у больных с СКВ развивается при персистирующим хроническом воспалении суставов и обычно возникает при длительном течении СКВ. У 65,4% больных волчаночная артропатия развивается в период от 1 до 5 лет у 26,9% – на 1-ом году жизни [4]. В других исследованиях указываются более поздние сроки формирования этой патологии, через 5-10 лет болезни. Такие различия в сроках объясняются тем, что начальные признаки ДА в виде небольшой ультранарной девиации и атрофии мышц, иногда просматриваются и за деформирующую артропатию принимается только грубая деформация, возникающая значительно позже.

Приводим собственное наблюдение развития синдрома Жакку при СКВ. *Больная К. заболела в возрасте 24 лет. После родов возникли артралгии в суставах кистей. Через год, после санаторно-курортного лечения, появились лихорадка до 39°, артриты мелких суставов кистей, утренняя скованность, «бабочка», похудела на 7 кг за 6 месяцев. При обследовании выявлен кардит, сухой плеврит, повышение СОЭ до 40-50 мм/ч, гипергаммаглобулинемия, анемия легкой степени, LE-клетки. Лечение преднизолоном с 60 мг/сут. к концу года привело к ремиссии болезни. В связи с чем больная самостоятельно прекратила лечение. Через 10 месяцев после отмены преднизолона, летом, на фоне инсоляции рецидивировали артриты суставов кистей, возобновились лихорадка до 38°, эритема по типу «декольте» и «бабочки». С этого времени у больной развивается стойкий суставной синдром в виде артритов и тендинитов суставов кистей и стоп. На 5 году болезни возникает ревматоидная деформация кисти с ультранарной девиацией и гипотрофией межкостных мышц. В дальнейшем сохраняется умеренная активность болезни, наблюдаются диффузная алопеция, синдром Рейно, капилляриты, выраженных органических проявлений не отмечается. Доза преднизолона колеблется в пределах 20-30 мг/сут. В течение 7 лет сформировались множественные сгибательные контрактуры и подвывихи в дистальных и проксимальных межфаланговых и пястнофаланго-*

вых суставах. В эти годы у больной периодически отмечалась небольшая субфебрильная температура в пределах 37,4-37,8°, которая, очевидно, была связана с выявленным позже туберкулезным спондилитом L4-L5. После лечения в Областном противотуберкулезном диспансере сформировался костный анкилоз тел L4-L5. В дальнейшем, в разное время, на фоне деформирующей артропатии происходят спонтанные разрывы обоих ахилловых сухожилий, полный разрыв связки левого надколенника, формируется привычный вывих левого плеча. В настоящее время у больной к деформирующей артропатии кистей и стоп присоединились рецидивирующие язвы нижних конечностей.

В приведенном клиническом наблюдении у больной с СКВ на протяжении 5-7 лет сформировалась грубая деформация кистей и стоп со множественными разрывами крупных сухожилий. При этом необходимо отметить следующие особенности течения заболевания: отсутствие

тяжелых органических проявлений, хронический характер артрита, длительно сохраняющуюся активность болезни, сочетание деформирующей артропатии с кожным васкулитом (вначале в виде эритемы, капилляритов и позже синдрома Рейно и язв нижних конечностей), неадекватную в некоторые периоды болезни терапию ГКС и развитие на 6 году болезни туберкулезного спондилита.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Иванова М.М., Гусева Н.Г., Несговорова Л.И. Хронический полиартрит при диффузных болезнях соединительной ткани. // Ревматоидный артрит. Под ред. В.А. Насоновой. – М.: Медицина, 1983. – С. 105-108.
2. Жорняк А.П., Иванова М.М. Деформирующая артропатия кистей (синдром Жакку) и асептические некрозы костей при системной красной волчанке. Ревматология, 2004, 3, 71-75.
3. Шостак Н.А. Об артропатии Жаку. // Тер. архив. – 1995. – №11. – С. 80-83.
4. Жорняк А.П., Иванова М.М. Деформирующая артропатия кистей (синдром Жакку) при системной красной волчанке. // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №4. – С. 42-45.
5. Насонова В.А. Системная красная волчанка. – М.: Медицина, 1972. – С. 41-49.

ARTHROPATHY GACCU'S IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSIS

O.V. Antipova, T.I. Zlobina, M.V. Sklyanova

(Irkutsk Municipal Rheumatological Center, Irkutsk State Medical University, Russia)

Clinical supervision of the arthropathy Gaccu's in patients with systemic lupus erythematosus is presented.

© БУРКОВ С.Г., АРУТЮНОВ А.Т., НИКИФОРОВ П.А. – 2007

ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.Г. Бурков, А.Т. Арутюнов, П.А. Никифоров

(ФГУ «Поликлиника № 3» и ФГУ «Учебно-научный медицинский центр»

Управления делами Президента РФ, Москва, директор – д.м.н., проф. В.К. Решетняк)

Резюме. Представлен обзор литературы и клиническое наблюдение НПВП-гастропатии в поликлинической практике.

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, Маастрихт-3, диагностика, лечение.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – это одни из наиболее употребляемых лекарственных средств, показанием к назначению которых являются воспаление, боль, лихорадка, склонность к тромбозам (аспирин). По подсчетам специалистов ежедневно в мире НПВП принимают до 30 млн. человек, ежегодно – свыше 300 млн., причем только 100 млн. – по назначению врача. В развитых странах эти препараты получают до 30% лиц пожилого возраста [2, 3].

Известно, что НПВП оказывают специфическое негативное действие на слизистую оболочку всех отделов пищеварительного тракта, приводя к существенному снижению ее защитного потенциала, провоцируют повреждение как экзогенными, так и эндогенными факторами. Наиболее значимой патологией, ассоциированной с НПВП, является НПВП-гастропатия. Впервые в клиническую практику данный термин («NSAID-gastropathy») был введен в 1986 году S. Roth, которым предложено было обозначать весь спектр эрозивно-язвенных гастроинтестинальных поражений, возникающих на фоне приема НПВП [3]. Развитие гастропатии обусловлено ulcerогенным действием НПВП на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. При этом, вне зависимости от уровня повреждения возможны два варианта негативного воздействия – как непосредственного на слизистую (в первую очередь это справедливо для ацетилсалициловой кислоты), так и связанного с ингибированием фермента циклооксигеназы-1.

Патология достаточно часто встречается в популяции, приобретая значение не только медицинской, но и социальной проблемы. Мировой опыт свидетельствует, что язвы желудка или двенадцатиперстной кишки диагностируются у 10-15% пациентов, регулярно принимающих НПВП, а кровотечения и перфорации в течение года могут развиться в 1-1,5% случаев. Американская статистика подтверждает: в США побочные эффекты от приема НПВП являются причиной 107 тыс. ежегодных госпитализаций и 16,5 тыс. смертей, что делает их сопоставимыми со смертностью от таких заболеваний, как СПИД и лейкемия [7,

8]. Отечественные исследования также свидетельствуют в пользу драматического числа осложнений на фоне приема НПВП. В Москве 34,6% случаев госпитализаций с диагнозом «острое желудочно-кишечное кровотечение», непосредственно связаны с приемом НПВП. По результатам анкетирования 3037 больных, страдавших ревматическими заболеваниями, проведенным Институтом ревматизма, частота кровотечений и перфораций составила 1,5%, язва желудка или двенадцатиперстной кишки выявлена у 23,6% опрошенных [4, 5].

В отличие от язвенной болезни, когда преобладающей локализацией язв является луковица двенадцатиперстной кишки, при НПВП-гастропатии язвы желудка выявляются чаще (1:1,5). Типичной является локализация в антральном отделе, при этом язвы чаще единичные, относительно небольшие, неглубокие, а эрозии – множественные. Принято считать, что при НПВП-гастропатии нередко отсутствует симптоматика («немые» язвы). Однако данный феномен подчас определяется не истинным отсутствием жалоб, а их умеренной выраженностью или тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента больше, чем таковые со стороны пищеварительного тракта.

НПВП-гастропатии, как правило, возникают в первые 1-3 месяца от начала лечения, именно поэтому пациенты, впервые начавшие прием НПВП, требуют повышенного внимания для своевременной диагностики осложнений. Прогнозировать возможное развитие гастропатии позволяет учет факторов риска, важнейшими из которых считаются «язвенный» анамнез и возраст старше 65 лет, а дополнительными прием антикоагулянтов и глюкокортикоидов, высоких доз препаратов, одновременное назначение нескольких медикаментов этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания (табл. 1).

По-прежнему, нет однозначного ответа на вопрос о возможной роли инфекции *H. pylori* в развитии эрозивно-язвенных поражений при приеме НПВП. Обнаружение микроорганизма повышает вероятность возникновения гастропатии в 1,5-3,5 раза.

Таблица 1. Факторы риска развития НПВП-гастропатии

Фактор риска	Риск
Язвенная болезнь в анамнезе (ГЭРБ, системная склеродермия, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы)	4 раза (пожилыи возраст = 17 раз)
Пожилыи возраст	13,2 раза
Одновременный прием антикоагулянтов	3 раза
Одновременный прием глюкокортикостероидов	10 раз
Высокая доза НПВП (несколько НПВП) Низкая доза аспирина + НПВП	2-4 раза

Лечение гастропатий представляет собой трудную задачу, поскольку, например, полный отказ от приема НПВП сам по себе не приводит к заживлению эрозивно-язвенных поражений. При этом единственным классом лекарственных средств, доказавших свою эффективность, по достоинству занявших лидирующие позиции в мире, явились ингибиторы протонной помпы (ИПП) и, конечно, широко используемый в клинической практике омепразол. Эффективность его доказана не только многолетним опытом использования, но и в отличие от других ИПП большими (по числу включенных больных) рандомизированными клиническими исследованиями. Так, в классическом исследовании «ASTRONAUT» было наглядно продемонстрировано, что омепразол достоверно более эффективен в отношении заживления НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, чем применявшийся ранитидин. Исследование «OMNIUM» показало более высокую эффективность омепразола (87%) в сравнении с мизопростолом (73%) в заживлении желудочных язв [7, 8].

Последнее международное согласительное совещание по антигеликобактерной терапии – «Маастрихт III» (2005) – включило обнаружение инфекции *H. pylori* у больных, нуждающихся в приеме НПВП, в первую группу показаний («строго необходимо») для проведения эрадикационной терапии [10]. В комментариях к соглашению указывается, что сама по себе эрадикация инфекции *H. pylori* недостаточна для профилактики язвенных кровотечений у больных с высоким риском развития гастропатии и не ускоряет заживления язвенных поражений у больных, которые получают ИПП и продолжают прием НПВП.

Рассматривая проблему лечения НПВП-гастропатий, следует отметить, что нет доказательств преимущества какого-либо конкретного препарата этой группы перед другими при данной патологии. Например, было продемонстрировано, что при сравнении скорости заживления эрозивных дефектов омепразол, лансопразол и рабепразол показали сопоставимо высокие, без достоверных различий результаты. Принципиально важно, что ИПП имеют удобную схему применения, хорошо переносятся. Поэтому в реальной жизни важнейшим критерием выбора ИПП для проведения длительного профилактического лечения становится его доступность для пациентов [1].

В этой связи, необходимо обратиться к отечественным исследованиям, доказавшим высокую эффективность омепразола при лечении и профилактике НПВП-гастропатий.

Проведенное в Санкт-Петербурге клиническое сравнительное исследование [6], целью которого явился анализ клинической эффективности препарата ультоп® (омепразол, выпускаемый компанией КРКА), показало, что частота заживления эрозивно-язвенных изменений желудка и двенадцатиперстной кишки через 4 и 8 недель на фоне применения H₂-гистаминового блокатора 3-го поколения фамотидина (40 мг/сут.) была достоверно ниже, чем на фоне использования препарата ультоп (20 мг/сут.). Клинико-эндоскопическая эффективность 4-х недельной терапии ультопом и фамотидином составила 87% и 81%, соответственно (p<0,05). Через 8 недель показатели эффективности ультопа также достоверно (93,5%, p<0,05)

превосходили таковые фамотидина (86%). Приведенное клиническое исследование доказало высокую эффективность ультопа в лечении и профилактике НПВП-гастропатий. Следует сказать, что есть возможность и индивидуального подхода к терапии, поскольку ультоп представлен в различных дозировках (10, 20 и 40 мг).

В случае назначения эрадикационной терапии, последняя также может быть проведена с использованием ультопа, о чем наглядно свидетельствуют проведенные в нашей стране клинические исследования [1], посвященные оценке эффективности схемы с использованием препаратов ультоп (20 мг 2 раза в день), фромилит (кларитромицин 500 мг 2 раза в день) и хиконцил (амоксциллин 1000 мг 2 раза в день). Представленная схема терапии позволила добиться высоких клинических результатов, а процент эрадикации (93,3%) даже превысил порог, рекомендованный Маастрихтскими соглашениями (I-III).

Заключая сказанное, следует признать, что именно благодаря своей высокой эффективности, доступности и безопасности на сегодня наиболее выигрышным терапевтическим агентом для лечения НПВП-гастропатии можно признать препараты омепразола.

В качестве иллюстрации приводим одно из наших клинических наблюдений. Больной С., 65 лет, обратился к гастроэнтерологу поликлиники по направлению ревматолога с жалобами на почти постоянные боли, ощущение дискомфорта в подложечной области, тошноту, периодически возникающую изжогу.

Находится под наблюдением ревматолога поликлиники с диагнозом: Генерализованный полиостеоартрит, узловатая форма (узлы Гебердена), с преимущественным поражением тазобедренных суставов (кокситроз слева III ст., асептический некроз головки левой бедренной кости, кокситроз справа II ст.) и лучезапястных суставов, ст. 2 (по Келлгрону) ФН I. Состояние после эндопротезирования левого тазобедренного сустава от 09.02.06 г. Двусторонняя компрессионная полинейропатия локтевых нервов на фоне хронического теносиновита сухожильий разгибателей пальцев. Остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Дорсалгия.

*Из анамнеза известно, что больной в течение многих лет наблюдается по поводу генерализованного полиостеоартрита. Неоднократно обследовался и лечился стационарно. Для купирования болевого синдрома пациенту назначались НПВП (диклофенак, нимесулид, целекоксиб, мелоксикам), с положительным эффектом. В феврале 2006 года в связи с имевшим местом асептическим некрозом головки левой бедренной кости выполнено эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В 2005 году при обследовании, проводившемся в стационаре, были выявлены Гастрозофагальная рефлюксная болезнь. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (*H. pylori* – отрицательно). Хронический гастродуоденит. В течение последнего месяца отметил постепенное нарастание болей в лучезапястных суставах, лишь частично купировавшиеся приемом диклофенака натрия (50 мг 2 раза в сутки), припухлость с этих суставов, онемение пальцев кистей. За 10 дней до обращения к гастроэнтерологу появились боли в подложечной области.*

При осмотре: состояние удовлетворительное, со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем изменений не выявлено. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в подложечной области. Печень не увеличена, не пальпируется. «Пузырные» симптомы не определяются.

Клинический и биохимический анализы крови, а также мочи не выявили диагностически значимых отклонений от нормы. Учитывая наличие болей в подложечной области, появившихся на фоне приема диклофенака, больному была произведена ФЭГДС, при которой выявлены пептический эзофагит 2 ст. по Савари-Миллеру, эрозии слизистой пищевода в фазе эпителизации. Очаговый гастрит тела

желудка. Эрозивный гастрит выходного отдела желудка. Эрозивный бульбит. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

В связи с выявленными патологическими изменениями больному назначен омепразол (ультоп) 40 мг в день и рекомендовано уменьшить дозу диклофенака до 50 мг/сут.

В течение первых трех дней больной отметил некоторое усиление болей в лучезапястных суставах, при купировании болевого синдрома в подложечной области и изжоги. В течение последующего четырехнедельного периода наблюдения и лечения боли в подложечной области возобновлялись лишь единожды после погрешности в диете. Через 28 дней от начала терапии ультопом больному проведена ФЭГДС, при которой отмечена положительная динамика: в нижней трети пищевода определяется умеренно отечная слизистая оболочка; в выходном отделе желудка в месте бывших эрозий – участки очаговой гиперемии; сохраняется отечность луковицы 12-перстной кишки без признаков эрозивного поражения.

В заключение следует подчеркнуть, что риск развития гастропатии не зависит от избирательности действия НПВП, и только благодаря использованию ингибиторов протонной помпы достигнут прогресс в лечении и профилактике НПВП-гастропатий, ИПП (в частности, омепразол) являются препаратами выбора в решении данной проблемы у большинства больных. Например, в случае

«язвенного» поражения слизистой оболочки желудка больному могут быть назначены 40 мг (1 капсула) ультопа или капсулы 20 мг х 2 раза в сутки, при наличии эрозивно-язвенных изменений в двенадцатиперстной кишке достаточна доза 20 мг один раз в день. Профилактический прием препарата (возможен в дозе 10 мг) должен продолжаться на протяжении всего периода лечения НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурков С.Г. Современные подходы к терапии кислотозависимых заболеваний // Русский медицинский журнал. – 2007. – №6. – С. 454-458.
2. Евсеев М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением // Русский медицинский журнал. – 2006. – №15. – С. 1099-1106.
3. Калыгин А.Н. Поражения органов пищеварения нестероидными противовоспалительными препаратами: проблемы нозологической идентификации и терминологии. // III Геллеровские чтения. // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2002. – №1 (прил.). – С. 133-140.
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // Русский медицинский журнал. – 2006. – №15. – С. 1073-1078.
5. Рябкова А.В., Шостак Н.А., Малайрова Л.А. Желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные приемом НПВП // Врач. – 2004. – №4. – С. 26-27.
6. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. НПВП-индуцированные гастропатии: проблемы и пути их решения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – №6. – С. 41-49.
7. Hawkey C.I., Wight N.J. NSAIDs and gastrointestinal complications // Life Science Communications. – London, 2001. – P. 1-56.
8. Lain L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the high-risk patients // Gastroenterology. – 2001. – N2. – P. 594-606.
9. Laporte J.R., Ibanes L., Vidal X., et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents // Drug Saf. – 2004. – N 27. – P. 411-420.
10. Malfertaeher P., Meagraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori infection Business briefing // European gastroenterology review. – 2005. – NN 59-60. – P. 998-999.

THE TREATMENT OF NSAID-GASTROPATHY IN POLYCLINIC PRACTICE

S.G. Burkov, A.T. Arutyunov, P.A. Nikiforov's

(Polyclinic N3; Educational and Scientific Medical Center Administrative offices of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia)

The review of the literature and clinical supervision of NSAID-gastropathy in a polyclinic practice is presented.

© ТРЕСКОВА М.С., ЗЛОБИНА Т.И., КАЗАНЦЕВА Н.Ю. - 2007

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

М.С. Трескова, Т.И. Злобина, Н.Ю. Казанцева

(МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк,

Иркутский городской ревматологический центр, зав. – Т.И. Злобина;

Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Представлен литературный обзор и собственное клиническое наблюдение течения системной красной волчанки на фоне беременности. Обсуждаются актуальные вопросы тактики ведения больных. **Ключевые слова:** системная красная волчанка, беременность, тактика ведения.

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание с поражением многих органов и систем. Для нее характерно поражение женщин репродуктивного возраста, что определяет интерес к проблеме СКВ и беременности. СКВ при беременности встречается в 1-ом случае на 1500 родов. У 20% женщин первые признаки заболевания появляются в период гестации, а у 10% заболевших – в послеродовом периоде [2]. Проблемы СКВ и беременности многоплановые. Они включают: влияние беременности на течение СКВ, влияние СКВ на течение гестационного процесса, родов и исходов беременности, влияние люпус-беременности на развитие плода и новорожденного. Многими авторами признается, что беременность вызывает обострение СКВ, а СКВ оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, на материнские и плодные исходы [2,3,4] Среди факторов риска осложненной волчаночной беременности, родов и послеродового периода огромная роль отводится иммунологическим и гормональным нарушениям, коагулопатиям и тромбоцитопатиям. Прогностически наиболее неблагоприятной для исхода беременности является СКВ с люпус-нефритом и вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) [1]. Антифосфолипидные антитела (аФЛ) при СКВ – это высокий риск невынашивания беременности и самопроизвольных абортов, отслойки плаценты и преждевременных

родов. Частота преждевременных родов у больных с СКВ варьирует от 19 до 49%. В 82% случаев преждевременное окончание гестации ассоциируется со вторичном АФС. Частота АФС у люпус-беременных составляет 31,4%. [1]. При АФС формируется фетоплацентарная недостаточность, приводящая к задержке развития плода, его внутриутробной гибели на разных сроках и мертворождению. В 10 – 15% случаев у аФЛ беременных развивается гестационные осложнения: хорея беременных, HELLP – синдром (гемолиз, повышение печеночных ферментов и тромбоцитопения), гестоз (пре- и эклампсия) [3]. Гестозы чаще возникают при сочетании люпус-беременности с АФС, чем без него. На практике иногда бывает трудно отличить поздний гестоз (преэклампсию) от обострения СКВ, а дифференциальная диагностика необходима, так как тактика ведения таких больных различна. При активном волчаночном нефрите необходима иммуносупрессивная терапия, при гестозе – симптоматическое лечение и прерывание беременности. Основным клиническим проявлением АФС являются тромбозы различных локализаций, чаще венозных. В отдельных случаях тромбозы могут быть причиной материнской смерти. При проникновении аФЛ через фетоплацентарный барьер в плодную циркуляцию возможны тромботические осложнения у новорожденных вплоть до диссеминированного неонатального тромбоза.

Возникновение неонатальной волчанки связывают с проникновением к плоду антител (АТ) к растворимым антигенам (АГ) тканевых рибонуклеопротеинов (АТ к Ro/SSA и La/SSB АГ).

Приводим собственное наблюдение люпус-беременности. Заболевание СКВ выявлено за год до беременности. Беременность протекала без гестоза с минимальной активностью заболевания. Родоразрешение кесаревым сечением в срок осложнилось маточным кровотечением, приведшем к экстирпации матки. В послеродовом периоде возникло обострение СКВ с высокой активностью и развитием волчаночного нефрита с нефротическим синдромом. На фоне иммуносупрессивной терапии присоединился бактериальный пиелонефрит. Через год на фоне программной интенсивной терапии развились асептические некрозы головок бедренных костей.

Больная У. заболела в 25 лет. В январе 2002 г. после перенесенной ОРВИ, отмечалось увеличение СОЭ до 50 мм в час. В апреле, появились артралгии мелких суставов кистей, кратковременно наблюдались небольшие геморрагические петехиальные высыпания на голенях. При обследовании выявлены положительные антитела к экстралируемым ядерным антигенам, антитела к н-ДНК, LE-клетки в 1%, следовая протеинурия 0,033 г/л, ед. эритроциты. Больная лечилась аминокислотными препаратами. В конце 2002 г. наступила беременность, протекала она без гестоза и без обострения СКВ. Родоразрешение в июле 2003 г., в срок, путем кесарева сечения, здоровым новорожденным. Операция осложнилась маточным кровотечением с последующей экстирпацией матки. Через 2 месяца после родов, в октябре 2003 г., возникли кожный васкулит в виде «бабочки» и капилляритов ладоней, артриты 2-3 пястнофаланговых суставов правой кисти, появились большие отеки нижних конечностей, туловища, АД повысилось до 165/110 мм рт ст. При обследовании в общем анализе мочи – уд. вес 1012, реакция кислая, белок 4,8 г/л, Л- в большом кол-ве, Эр и. эпит. кл – ед., суточная протеинурия 2,9 г., креатинин крови – 110 мкмоль/л, мочевины 9,6 ммоль/л. Общий белок крови – 49 г/л, альбумин – 26,3 г/л. В общем анализе крови – Эр. $3,0 \times 10^{12}/л$, Нв- 88 г/л, Л- $4,5 \times 10^9/л$, Тромб.- $210 \times 10^9/л$, э-1, п-1, с-61, л-30, м-5, СОЭ-17 мм/ч, анизоцитоз и анизохромия умеренно выраженные, ЦИК 49 ед, комплемент СН50 – 83. По УЗИ органов брюшной полости и почек – признаки диффузного процесса в почках, гепатомегалия. В динамике наблюдалась массивная протеинурия до 8,96 г/л (суточная протеинурия до 6,0 г), гипопротемия до 32 г/л, гипоальбуминемия до 17,5 г/л, Нв – до 68 г/л, повышение АД до 220/120 мм рт ст. Больной проведена 3-х кратная пульс-терапия по принятой методике, одна из них с циклофосфаном, с последующим назначением преднизолона 60 мг/день. Через 2 недели на фоне иммуносупрессивной терапии присоединился бактериальный пиелонефрит с лихорадкой до 39,6 град, с ознобами, болями в поясничной области, дизурическими расстройствами в виде резей при мочеиспускании, лейкоцитурией и лейкоцитозом в крови до $22,7 \times 10^9/л$. По УЗИ почек – признаки острого двустороннего пиелонефрита. Острый пиелонефрит был купирован антибиотиками: цефалоспорином второго поколения и абактал. В дальнейшем продолжалась программная интенсивная терапия: метипред 500 мг + циклофосфаном 1,0 г., всего – 10 пульс-терапий. К концу года доза преднизолона составляла 30 мг/сут. У больной появились

боли в паховой области, рентгенологически заподозрен асептический некроз в головке левой бедренной кости. По компьютерной томографии – асептический некроз головок обеих бедренных костей. В связи с сохраняющимися явлениями нефрита в виде мочевого синдрома – белок в моче 1,0 г/л (суточная протеинурия – 0,790г), – больной в течение второго года продолжена терапия циклофосфаном в дозе 200 мг в/м 1 раз в 5 дней и преднизолоном 30-20 мг/сут. В 2007 г. – в моче белка – нет, поддерживающая доза преднизолона 10 мг/сут. Женщина работает и воспитывает ребенка.

В данном случае, несмотря на высокую активность заболевания и осложнения СКВ, люпус-нефрит имел благоприятный исход.

Долгое время СКВ рассматривали как неблагоприятный фон для развития и исхода беременности. Исследования последних лет свидетельствуют о возможности благоприятного исхода гестации у женщин с СКВ. Это возможно при индивидуальном подходе к планированию беременности и тактике ведения этих больных. Факторами неблагоприятного течения и исхода беременности у женщин с СКВ являются выраженная активность СКВ при зачатии, терапия цитотоксиками и высокими дозами глюкокортикоидов. На исход гестации прогностически неблагоприятно сказываются люпус-нефрит и люпус-АФС. Негативное влияние на течение беременности оказывают поражение ЦНС, гипертензия, гипокомплементемия. Наличие антител к Ro/SSA – и/или La/SSB антигенов у беременных могут стать причиной врожденной системной красной волчанки.

Таким образом, определяющими факторами для зачатия являются: степень активности СКВ, вариант течения заболевания, давность последнего обострения, стойкость стабилизации волчаночного процесса, функциональное состояние органов и систем на протяжении года. Для зачатия наиболее благоприятными являются ремиссия СКВ или минимальная ее активность при поддерживающей дозе преднизолона не более 10 мг в день и отсутствия лечения цитостатиками в течение последнего года. В остальных случаях решается вопрос о контрацепции. Во время беременности мать и плод представляют единую систему, поэтому в первую половину беременности доза П увеличивается, во вторую, с началом функционирования надпочечников плода, – уменьшается. Диспансерное наблюдение беременных с СКВ предусматривает контроль аФЛ, протеинурии и госпитализацию в 30 недель в патологию беременных. Во время родов проводится профилактика обострения СКВ парентеральным введением метипреда. Родоразрешение планируется путем кесарева сечения, кормление грудью не предусматривается.

При своевременном и адекватном лечении СКВ, планировании зачатия, диспансеризации беременной, – возможно благоприятное течение и исход гестации, и рождение жизнеспособного плода.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Биденко М.А., Калягин А.Н., Новохатько О.И. Антифосфолипидный синдром как причина возникновения инсульта. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 73, №6. – С. 87-90.
2. Кошелева Н.М., Хузиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность (Сообщение 1). // Научно-практич. ревматол. – 2005. – №5. – С. 55-58
3. Кошелева Н.М., Хузиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность (Сообщение 2). // Научно-практич. ревматол. – 2006. – №2. – С. 52-59.
4. Насонова В.А. Беременность и системная красная волчанка. // Насонова В.А. Системная красная волчанка. – М.: Медицина, 1972. – С. 184-188.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSIS AND PREGNANCY

M.S. Treskova, T.I. Zlobina, N.Ju. Kazantseva
(Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1; Irkutsk State Medical University, Russia)

The literary review and own clinical supervision of the course of system lupus erythematosus on a background of pregnancy. Pressing questions of tactics of managing patients are discussed.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ ПАПУЛОНЕКРОТИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА КОЖИ СО СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

И.Г. Сергеева, А.И. Якубович

(Новосибирский государственный университет, ректор – д.м.н., проф. А.В. Ефремов;
Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра дерматовенерологии, зав. – д.м.н., проф. А.И. Якубович)

Резюме. Представлено редкое клиническое наблюдение сочетания папулонекротического васкулита кожи со склеродермией. Показан алгоритм диагностики этих заболеваний.

Ключевые слова: папулонекротический васкулит кожи, склеродермия, клиническое наблюдение.

Сочетание кожных поражений, включающих симптомы разных дерматозов, всегда представляют теоретический и практический интерес для врача, особенно в вопросах дифференциальной диагностики и определения тактики ведения пациента, если речь идет о возможно системном характере процессов. С данной точки зрения, васкулиты и поражения кожи при болезнях соединительной ткани стоят на первом месте по необходимости исключения поражения других органов и систем, так как дерматологические проявления для данных процессов часто являются наиболее яркими, но нередко лишь первыми симптомами.

Кожные высыпания при склеродермии представляют собой как отдельное состояние (ограниченная склеродермия), так и наиболее часто встречающийся основной (большой) критерий системного заболевания. Для системной склеродермии характерным является поражение поверхностных сосудов с развитием телеангиэктазии, синдрома Рейно.

Папулонекротический васкулит (некротический нодулярный дерматит Вертера – Дюмлинга) встречается довольно редко. Он характеризуется появлением небольших плоских шелушащихся узелков до 0,5 см в диаметре, в центральной части которых вскоре формируется сухой некротический струп, обычно в виде черной корочки. При снятии струпа обнаруживаются небольшие округлые поверхностные язвочки, а после рассасывания папул остаются мелкие «штампованные» рубчики. Высыпания располагаются, как правило, на разгибательных поверхностях конечностей и клинически полностью имитируют папулонекротический туберкулез, с которым следует проводить самую тщательную дифференциальную диагностику.

Приводим клиническое наблюдение пациентки Я., 53 лет, обратившейся с жалобами на высыпания на коже рук и ног, туловища, периодический зуд.

Анамнез заболевания. Впервые заболевание кожи началось 18 лет назад, когда пациентке было 35 лет. Первые высыпания локализовались на коже голеней, появление сыпи сопровождалось зудом. При обращении к дерматологу был выставлен диагноз аллергического дерматита, по поводу которого неоднократно назначались курсы терапии. После разрешившихся высыпаний всегда оставались рубцы. Между обострениями были достаточно длительные, более года, периоды ремиссии. 3 года назад, с 50-летнего возраста, начались подобные высыпания на коже предплечий. Около 2 лет назад, в 51 год, появились высыпания на коже живота и бедер. Из-за распространения кожных высыпаний пациентка обратилась к ревматологу, которому показывала только высыпания на конечностях. Ревматологом был выставлен диагноз гиперэргического васкулита, назначена терапия, которую пациентка не выполняла, а начала лечение у аллерголога по поводу лямблиоза, с которым врач-аллерголог связывал наличие высыпаний. При неэффективности эрадикационной терапии лямблиоза аллерголог направил пациентку к дерматологу.

Анамнез жизни. В детстве состояла на учете у фти-

зиатра, после снятия с учета неоднократно проходила флюорографию во время профилактических осмотров. После обращения к дерматологу была направлена к фтизиатру, где также не было выявлено специфической патологии. На протяжении многих лет страдает хроническим некалькулезным холециститом с редкими обострениями, хроническим гайморитом, отитом, вазомоторным ринитом. Год назад был выявлен лямблиоз, по поводу которого получила курс терапии. С детства пациентка имеет склонность к обморокам, потере сознания при фебрильной лихорадке на фоне респираторных заболеваний. На протяжении более 10 лет пациентку беспокоит потеря памяти, появление молний и искр перед глазами, больная отмечает, что периодически не может понять на каком языке говорит собеседник. В то же время на протяжении многих лет пациентка работает в одной из крупных финансовых компаний на административной должности, требующей постоянного внимания. В прошлом неоднократно при обследовании определяли признаки арахноидита, который затем не подтвердился. Невропатологом выставлен диагноз нарушения центральной нервной системы на фоне метаболического синдрома.

Находится на учете у онколога по поводу фиброзно-кистозной мастопатии, миомы матки, кистовидного изменения левого яичника. Лекарственная непереносимость сульфаниламидов. Наследственность отягощена по онкологическим заболеваниям, у матери – меланома, у отца рак легких. Пациентка отмечает, что непосредственной причиной смерти отца явились сосудистые нарушения в области нижних конечностей, по поводу которых проводилась ампутация.

Клиническая картина. На момент осмотра на коже предплечий и голеней распространенные округлые «штампованные», атрофические пигментированные рубцы до 5 мм диаметром. На коже шеи, живота, спины, подвздошных областей очаги до 7х3 см диаметром, кожа в очагах западает за счет атрофии подлежащих тканей, истонченная, депигментированная, по периферии очагов – пигментация.

Общий анализ крови: эритроцитов – $4 \times 10^{12}/л$, Нв – 125 г/л, лейкоцитов – $5,8 \times 10^9/л$, эозинофилов – 3%, палочкоядерных нейтрофилов – 2%, сегментоядерных нейтрофилов – 53%, лимфоцитов – 40%, моноцитов – 2%, СОЭ – 8 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес 1020, белок ++++, сахар – 0, лейкоциты – 1–2 в поле зрения, эпител. плоский – единичные клетки в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок 65,7 г/л, альбумины – 60 г/л, а1-глобулины – 4%, а2-глобулины – 6%, в-глобулины – 12%, а-глобулины – 12%. Сialовые кислоты – 143 ед. СРБ – 0. Фибриноген – 3,3 г/л. АлТ – 0,19, АсТ – 0,23 ммоль/л, билирубин – 9,2 мкмоль/л, тимоловая проба – 0,7 ед, сулемовая проба – 2. Липидный обмен: общий холестерин – 4,1, глюкоза крови – 4,3, мочевины – 7,8 ммоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, нарушения внутрижелудочковой проводимости, умеренные изменения миокарда. ЭЭГ – диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, ирритация коры и срединных неспецифических структур мозга преимущественно дизэнцефальных

отделов, нелокализованная пароксизмальная активность.

Исследование гемостаза: признаки «скрытой» гиперкоагуляции во внутреннем каскаде свертывания, обусловленные умеренным усилением внутрисосудистого свертывания. Наклонность к угнетению Хагеман-зависимого фибринолиза при сохраненном резерве плазминогена и нормальной активности ингибиторов фибринолиза. Антикоагулянтный потенциал плазмы сохранен. Отмечается нормальная агрегация тромбоцитов на мембранные и внутриклеточные индукторы при наличии гипоагрегации на пристеночные и контактные индукторы за счет нарушения протромбической активации кровяных пластинок, приводящее к истощению антитромботического потенциала эндотелия с развитием закономерного усиления пристеночного микротромбообразования. Положительный экспресс-люпус тест, увеличение Лебетокс/эхитоксового индекса на уровне фосфолипид-зависимых тестов. Отмечается гипокоагуляция в 2-х тестах с достижением коррекции при инкубации с донорскими фосфолипидами, что свидетельс-

твует о наличии в системном кровотоке умеренно-низких титров волчаночного антикоагулята.

Таким образом, учитывая, что для папулонекротического васкулита поражение внутренних органов не характерно, туберкулезная инфекция не выявлена, из лабораторных исследований обнаружена только склонность к угнетению фибринолиза, можно считать, что васкулит в данное время имеет низкую степень активности. Проведенное обследование показало наличие только одного основного критерия системной склеродермии – склеродермического поражения кожи, что при наличии протеинурии, поражения центральной нервной системы, эпизодах субфебрильной лихорадки, наличии волчаночного антикоагулята, являющихся дополнительными критериями диагностики, позволило предположить системный характер поражения и направить пациентку для лечения к ревматологу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О.Л. Кожные ангииты (васкулиты). // Насонов Е.Л., Баранов А.А. Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – С. 479-514.

CLINICAL SUPERVISION OF COMBINATION OF PAPULONECROTIC VAASCULITE OF THE SKIN WITH SCLERODERMA

I.G. Sergeeva, A.I. Yakubovich
(Novosibirsk Medical State University, Irkutsk State Medical University, Russia)

Rare clinical supervision of a combination of papulonecrotic vasculite of a skin with scleroderma is presented. The algorithm of diagnostics of these diseases is shown.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© МАЛОВ И.В., КАЛЯГИН А.Н., КАЗАНЦЕВА Н.Ю. - 2007

ПРОФЕССОР Ю.А. ГОРЯЕВ – ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ И ПРОРЕКТОР (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

И.В. Малов, А.Н. Калягин, Н.Ю. Казанцева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Представлен исторический очерк о работе заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, почётного профессора Ю.А. Горяева в должности проректора по учебной работе Иркутского государственного медицинского института.

Ключевые слова: Ю.А. Горяев, биография, Иркутский государственный медицинский университет.

Кафедрой пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского института доцент Борис Иванович Карнаков руководил с 1953 года. Он пользовался большим авторитетом в коллективе института, среди больных и студентов. Это был высококвалифицированный терапевт, опытный педагог и воспитатель молодежи, блестящий лектор, руководитель двух кандидатских диссертаций. В 1969-1971 годах он просил освободить его от заведования кафедрой по состоянию здоровья, но подходящей кандидатуры не находилось.

В марте 1971 года по рекомендации профессора Константина Рафаиловича Седова Учёный совет ИГМИ тайным голосованием избрал ассистента кафедры госпитальной терапии, подавшего к защите докторскую диссертацию, секретаря парторганизации лечебного факультета Юрия Аркадьевича Горяева на должность заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Министерство здравоохранения РСФСР в апреле 1971 года утвердило Ю.А. Горяева в этой должности, а с июля 1971 года он приступил к своим обязанностям (рис. 1).

По словам Юрия Аркадьевича, в первое время он постоянно советовался с Б.И. Карнаковым по педагогическим, лечебным и административным вопросам, поскольку избрание заведующим кафедрой было для него полной неожиданностью. Борис Иванович охотно помогал, добавляя, что новый заведующий назначен по его собственной просьбе.

Рисунок 1. Ю.А. Горяев (1972 год)



На кафедре пропедевтики внутренних болезней в то время работали опытные клиницисты и педагоги: ассистенты к.м.н. А.П. Спиридонова, к.м.н. Е.И. Поблинкова, к.м.н. Ю.И. Пронин, к.м.н. Л.Н. Горякина, к.м.н. С.И. Шадур, В.С. Козьмина и Н.Д. Юркевич. Были трудности с учебными помещениями и поэтому она имела ещё три дополнительные учебные базы: в больницах возле железнодорожного вокзала (ныне - больницы №5), в на улице 1-й Советской и в Рабочем предместье. Наблюдались трения между заведующим кафедрой доцентом Б.И. Карнаковым

и главным врачом Городской клинической больницы №1 г. Иркутска Анны Флегонтовны Демидовой. Не успел Ю.А. Горяев освоиться в новой должности, как 23 мая 1972 года скончался доцент Б.И. Карнаков.

В 1972 году, сразу после защиты Ю.А. Горяевым докторской диссертации, новый ректор ИГМИ доцент Михаил Александрович Рыбалко назначил Юрия Аркадьевича проректором по учебно-воспитательной работе, отмечая его положительные стороны ещё по комсомольской и партийной линии. Министерство здравоохранения РСФСР вскоре утвердило это назначение.

В 1972 году, когда Юрий Аркадьевич приступил к обязанностям проректора по учебно-воспитательной работе ИГМИ, 18 июля вышло постановление Совета министров СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию высшего образования в стране». На основании этого документа вышли приказы Министров здравоохранения СССР и РСФСР и решения совещания ректоров медицинских институтов. Этими документами и руководствовался молодой проректор в своей деятельности.

Уже в этом - 1972 году были проведены некоторые организационные мероприятия, направленные на улучшение учебной и методической работы. Введены внештатные должности общественных деканов курсов и кураторов групп, разработаны положения о них. Созданы советы деканатов, в которые наряду с деканами вошли общественные деканы курсов, академсектора партийных, комсомольских и профсоюзных бюро факультетов. Изменена структура методических органов: наряду с цикловыми методическими комиссиями (ЦМК) по однородным группам дисциплин, созданы факультетские методические советы (ФМС), ЦМК по работе с первыми курсами, ЦМК по производственной практике, Студенческий методический совет. Всей учебно-методической работой в институте руководил Центральный координационно-методический совет (ЦКМС) под председательством проректора по учебно-воспитательной работе. Был разработан сетевой график работы учебной части. На кафедрах внедрена карта индивидуального учёта работы профессорско-преподавательского состава.



Рисунок 2. Межрегиональное совещание по производственной практике в ИГМИ, в присутствии проректора по учебно-воспитательной работе профессор Ю.А. Горяев (1975 год)

С 1972-1973 учебного года в институте начала работать «Школа повышения педагогического мастерства», которую возглавлял вначале профессор Павел Александрович Шершнев (бывший декан лечебного факультета), затем – профессор Нина Михайловна Штырова (очень опытный педагог, заведовавшая кафедрой патофизиологии). С 1977 года одновременно со «Школой» начал работать семинар по научной организации учебного процесса (НОУП). Основным принципом их работы стала широкая пропаганда через передовый опыт кафедр института знаний, полученных на факультетах повышения квалификации,

разумное сочетание традиционных и новых прогрессивных форм обучения. Занятия «Школы» проходили ежемесячно.

ЦКМС разрабатывал, обсуждал и доводил до сведения кафедр основные направления учебно-методической работы на каждый учебный год. Прежде всего, было обращено внимание на улучшение наглядности преподавания: тематические практикумы, учебные кинофильмы, электрифицированные учебные стенды, слайды, учебные альбомы. Созданы учебно-методические кабинеты на кафедрах общественных наук, хорошо оснащённые техническими средствами обучения (ТСО).

На всех кафедрах внедрялись учебно-исследовательские работы студентов (УИРС), новые формы научной организации учебного процесса (НОУП): графы логической структуры темы, тестовый программированный контроль знаний студентов на трёх уровнях деятельности, коэффициент оперативности управления знанием, ситуационные задачи, «диагностические игры», методика построения ориентировочной основы действий студента, проблемные лекции, единые унифицированные критерии оценки знаний студента (1978). Вводится профилизация и координация преподавания, создаются межкафедральные программы. Активно издаются учебно-методические пособия для внутринститутского использования. Особое внимание обращается на деонтологическое воспитание студентов. В 1977 году профессора А.Г. Шантуров и Н.П. Евсеева выпустили книжку «Кому доверить факел Гиппократ». Вся эта активность подогревалась новым постановлением ЦК КПСС и Совмина СССР «О дальнейшем развитии высшей школы и повышении качества подготовки специалистов».

Важнейшими мероприятиями этого периода явились совершенствование субординатуры и интернатуры на лечебном факультете, введение субординатуры и интернатуры на стоматологическом факультете и введение преддипломной и постдипломной подготовки на санитарно-гигиеническом и фармацевтическом факультетах. Академик АМН СССР К.Р. Седов явился пионером организации субординатуры на лечебном факультете в медицинских ВУЗах РСФСР. Им был предложен цикловой метод обучения субординаторов в специализированных отделениях, сделан акцент на поликлиническую подготовку субординаторов, на изучение вопросов неотложной терапии.

На всех кафедрах и во время производственной практики была введена учебно-исследовательская работа студентов и на этапе последипломной подготовки – учебно-исследовательская работа интернов. Ежегодно проводились по курсам студенческие конференции по УИРС. Региональный совет ректоров дважды проводил смотр-конкурс итогов производственной практики, и дважды наш институт занимал первое место среди медицинских институтов Восточно-Сибирского региона. Методический совет по производственной практике (председатель – доцент К.В. Лужнов) 1 раз в 2 года проводил внутривузовский смотр-конкурс итогов производственной практики (рис. 2).

Профессор Ю.А. Горяев в своей проректорской деятельности постоянно контактировал с комитетом ВЛКСМ и парткомом института. ИГМИ являлся пионером внедрения общественно-политической практики студентов (ОПП) среди ВУЗов г. Иркутска. В 1977 году на базе института проведён семинар секретарей партийных организаций и проректоров по учебной работе ВУЗов г. Иркутска по ОПП. Институт был пионером движения «Студенты народному здравоохранению» (СНЗ). С целью активного привлечения студентов к совершенствованию педагогического процесса был создан Студенческий методический совет, фрагмент истории которого представлен в пункте 1.3.3 этой книги. В 1977 году в институте создан

студенческий актив по вопросам НОУП, а в 1979-1980 годах – студенческий актив «НОТ студента».

С целью улучшения адаптации студентов в институте ЦМК по работе с первыми курсами (председатель – старший преподаватель В.А. Шикина) ежегодно разрабатывала графики контрольных опросов для 1-2 курсов. В 1978 году вышли «Методические рекомендации первокурснику». Созданы методические пособия для студентов 1 курса по анатомии, зоологии с основами паразитологии, по иностранному и латинскому языкам, по гистологии. ЦМК изучала бюджет времени студентов 1-2 курсов, пропагандировала передовой опыт кафедр по организации самостоятельной работы студентов.

С целью активации методической деятельности молодых преподавателей (стаж до 5 лет) ЦКМС разработал схему аттестации и рекомендовал кафедрам проводить её ежегодно. Составлялся годовой график ежемесячной плановой проверки учебно-методической работы кафедр.

Ежегодно проводились 1-2 учебно-методических конференций. С 1972 по 1980 годы было проведено 10 учебно-методических конференций: по программированному обучению и контролю (1972) и одновременно выставка средств и методов программированного контроля и обучения; «Вопросы профилизации преподавания...» (1973); «О формах и методах идейно-воспитательной работы со студентами» (1973); «Некоторые аспекты разработки научных основ преподавания» (1974) и одновременно смотр-конкурс наглядных пособий, изготовленных сотрудниками кафедр; «Субординатура – важнейший этап преддипломной специализации» (1975) и одновременно выставка наглядности преподавания и учебные пособия для субординаторов, выпущен сборник тезисов конференции; по методологии преподавания (1976); «УИРС и пути её совершенствования» (1977) и смотр-конкурс достижений кафедр по УИРС, выпущен сборник тезисов конференции; межвузовская городская конференция по общественно-политической практике (1977) и одновременно выставка достижений кафедр по ОПП; первая студенческая конференция по деонтологии (1978); межвузовская научно-методическая конференция (совместно с ВУЗами-соисполнителями) по проблеме НОУП №3 «Разработка оптимальных психофизиологических и санитарно-гигиенических условий обучения» (1978). Итоги работы конференций широко освещались в институтской газете «Медик».

По свидетельству архивных материалов, признанием успехов института в учебно-методической в эти годы работе явилось то, что на протяжении трёх лет на городских педагогических чтениях по педагогике высшей школы доклады сотрудников института удостоивались дипломов I, II, III степени. Преподаватели института выступали с сообщениями на всех учебно-методических конференциях заведующих кафедрами, проводимых в этот период Минздравом РСФСР. Следствием активной учебно-методической и воспитательной работы всего педагогического коллектива явился тот факт, что ИГМИ в этот период находился в пятёрке лучших ВУЗов Минздрава РСФСР по успеваемости студентов.

Приказом Минздрава РСФСР ИГМИ с 1977 года был назначен головным ВУЗом по проблеме научной организации учебного процесса (НОУП) №3 «Разработка оптимальных психофизиологических и санитарно-гигиенических условий обучения». ВУЗами-соисполнителями являлись 10 медицинских институтов: Казанский, Архангельский, Читинский, Хабаровский, Владивостокский, Ижевский, Пермский фармацевтический, Горьковский,

Свердловский, Воронежский. Из пяти головных ВУЗов, работавших по проблеме НОУП, ИГМИ руководил самым большим числом ВУЗов-соисполнителей. В 1979 году с целью улучшения работы по проблеме НОУП в институте впервые среди медицинских ВУЗов РСФСР создана психофизиологическая лаборатория (руководитель – доцент Михаил Иннокентьевич Некипелов). Было проведено 3 координационных научных совещания и 2 научно-методические конференции (1978, 1982), выпущено 2 сборника работ по теме. По проблеме во всех ВУЗах-соисполнителях защищено 3 кандидатских диссертации и 1 докторская (М.И. Некипелов), выпущено 6 монографий.

Секретарём комиссии по проблеме НОУП №3 была доцент Т.Н. Вронская. По словам Юрия Аркадьевича, это идеальный секретарь: вела всю переписку с ВУЗами-соисполнителями, составляла годовые отчёты, принимала участие в подготовке координационных совещаний и конференций, в издании сборников НОУП. За хорошую работу по проблеме НОУП №3 руководитель проблемной комиссии профессор Ю.А. Горяев, секретарь проблемной комиссии доцент Т.Н. Вронская, ответственный исполнитель от ИГМИ доцент М.И. Некипелов были награждены грамотами Министерства здравоохранения РСФСР.

После завершения темы Минздрав РСФСР предложил новую тему по НОУП: «Совершенствование использования и оценки эффективности ситуационных задач и деловых игр на клинических кафедрах».

Профессор Ю.А. Горяев входил в Центральный координационно-методический совет при Минздраве РСФСР под руководством начальника Главного управления учебными заведениями (ГУУЗа). При этом он был единственным представителем медицинских ВУЗов Сибири и Дальнего Востока. Он входил также в предметную Учебно-методическую комиссию по пропедевтике внутренних болезней Минздрава РСФСР.

После ухода с должности проректора по учебно-воспитательной работе ИГМИ в сентябре 1983 года (официальная причина – по состоянию здоровья, истинная, по словам Юрия Аркадьевича, – разногласия с ректором ИГМИ доцентом М.А. Рыбалко) Ю.А. Горяев продолжает заниматься учебно-методической работой в масштабах родного ВУЗа. В 1984 году совместно с академиком АМН СССР К.Р. Седовым в г. Иркутске проведена II республиканская конференция заведующих кафедрами терапии (издан сборник тезисов). Ю.А. Горяев является организатором учебно-методических конференций и автором идеи издания сборников материалов этих конференций. С 1994 года они издавались почти ежегодно (их вышло 14) под совместной редакцией Ю.А. Горяева и проректоров по учебно-воспитательной работе ИГМУ доцента Е.П. Лемешевской, профессоров И.В. Малова и А.В. Щербатых. В 2001 году руководил «Школой повышения педагогического мастерства», в работе которой, кроме ведущих профессоров и доцентов ИГМУ, приняли участие



Рисунок 3. Почётные профессора ИГМУ после церемонии награждения: Ю.А. Горяев, Л.А. Усов, А.А. Майборода, Н.П. Кузнецова, А.Г. Шантуров (29 октября 2004 года)

профессора из Монгольского государственного медицинского университета, ИГМУ и Иркутского государственного педагогического университета.

Профессор Ю.А. Горяев с 1984 по 1991 годы был заместителем секретаря парткома ИГМИ по учебно-воспитательной работе. С 1991 года и до настоящего времени является председателем Совета трудового коллектива (СТК), председателем аттестационной комиссии Иркутского государственного медицинского университета, членом совещательного органа при ректоре, заместителем председателя Центрального координационно-методического совета, председателем методического совета лечебного факультета и т.д. В последние годы им выполняется одновременно более 15 общественных поручений. Ю.А. Горяев руководил выборной комиссией ректора ВУЗа профессора А.А. Майборода (3 раза) и нового ректора профессора И.В. Малова (2 раза).

Юрий Аркадьевич награжден знаком «Отличник высшей школы», орденом «Знак почета», почетными грамотами Минздрава РСФСР, Мэра г. Иркутска, ИГМУ, Клинической больницы №1 г. Иркутска, Управления здравоохранения и социальной помощи населению г. Иркутска, Ассоциации ревматологов России, благодарностью Департамента здравоохранения Иркутской

области. В 1999 году Указом Президента России Б.Н. Ельцина удостоен высокого звания «Заслуженный врач РФ» За значительный вклад в развитие Иркутского государственного медицинского университета, профессиональное становление его выпускников 29 октября 2004 года профессор Ю.А. Горяев был удостоен высокого звания «Почётного профессора ИГМУ» (рис. 3), а в мае 2007 года – Правительство МНР отметило его званием «Заслуженный врач Монголии».

С 2004 года профессор Ю.А. Горяев совместно с доцентами Н.Ю. Казанцевой и А.Н. Калягиным принимает участие в разработке и внедрении индивидуального рейтинга преподавателя. С 2006 года он руководит в ИГМУ реализацией плана вхождения в Болонское соглашение. Завершён первый этап этого плана: расчёт трудоёмкости образовательных программ в кредитах (зачётных единицах), составление учебного плана самостоятельной (внеаудиторной) работы студентов в часах и кредитах, обеспечение самостоятельной работы студентов необходимыми учебно-методическими материалами в печатной и электронной формах. В настоящее время начата разработка балльно-рейтинговой системы для оценки усвоения студентами учебных дисциплин.

PROFESSOR YU.A. GORYAEV MANAGER OF THE CHAIR AND THE PRO-RECTOR (TO 75-TH ANNIVERSARY FROM THE DATE OF THE BIRTH)

I.V. Malov, A.N. Kalyagin, N.Yu. Kazantseva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

About the work of the manager of the chair of propaedeutics of internal medicine, honourable professor Y.A.Goryaev the historical sketch is presented.

© ЗЛОБИНА Т.И., ГОРЯЕВ Ю.А., КАЛЯГИН А.Н. – 2007

ИРКУТСКОМУ ГОРОДСКОМУ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМУ ЦЕНТРУ – 40 ЛЕТ

Т.И. Злобина, Ю.А. Горяев, А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк, Иркутский городской ревматологический центр, зав. – Т.И. Злобина)

Резюме. Представлен исторический очерк организации и деятельности Иркутского городского ревматологического центра за 40 лет его существования.

Ключевые слова: Иркутский городской ревматологический центр, история, юбилей.

Организация государственной ревматологической службы в России принадлежит академику АМН СССР А.И. Нестерову. С открытием Института ревматизма АМН СССР в Москве в 1958 г. по всей стране открываются кардиоревматологические кабинеты и отделения. В Иркутске инициаторами развития ревматологической службы явились академик АМН СССР К.Р. Седов и профессор Ю.А. Горяев. По сути дела именно профессора Ю.А. Горяева по праву считают основоположником Иркутской научной школы ревматологии. Он изучил проблему ревматизма в Иркутской области, результаты чего легли в основу его кандидатской и докторской диссертаций. Под его руководством защищено около 25 кандидатских и докторских диссертаций по различным вопросам ревматологии. В 1987 г. профессор Ю.А. Горяев организовал Иркутское общество ревматологов, которое в настоящее время продолжает свою деятельность как Иркутское отделение Ассоциации ревматологов России [1,2].

В 1967 году на базе Городской клинической больницы №1 открывается Городской кардиоревматологический центр [2]. Вначале это был методический центр, осуществляющий программу первичного выявления ревматических пороков сердца, инфаркта миокарда и инсультов с помощью сигнальных извещений, которые в 1977 г. были распространены на артрологические заболевания. Первые шаги Центра были направлены на создание эффективной диспансеризации и внедрение бесплатной бициллино-медикаментозной профилактики больных ревматизмом. Для

реализации этой программы почти во всех лечебно-профилактических учреждениях были открыты кардиоревматологические кабинеты, количество которых постепенно достигло 25. В 1972 году по инициативе профессора Ю.А. Горяева и поддержке главного врача А.Ф. Демидовой в Клинической больнице №1 г. Иркутска открывается ревматологическое отделение, вначале на 30 коек, в 1973 г. оно было расширено до 60 коек [1].

В 1991 г. произошло разделение кардиоревматологической службы. Городской кардиоревматологический центр (КРЦ) становится ревматологическим (РЦ). Такое разделение привело к уменьшению числа ревматологов в городе, т.к. большая часть врачей ушла в кардиологи, с другой стороны на первое место выдвинулась проблема заболеваний суставов, мягких тканей и системных заболеваний соединительной ткани. В 1995 г. РЦ и ревматологического отделения объединились в единую структуру.

В настоящее время в городе 8 постоянно работающих ревматологических кабинетов, в остальных амбулаторно-поликлинических учреждениях трудятся ревматологическую помощь детям оказывают кардиологи и ортопеды. В Ивано-Матренинской городской детской клинической больнице имеется педиатрическое отделение на 30 коек, где оказывается помощь детям с ревматическими заболеваниями, заведующая отделением, к.м.н. Н.М. Павлова, с 2007 года является главным специалистом г. Иркутска по оказанию ревматологической помощи детям.

Сегодня ревматологический центр – это лечебно-диагностический, учебный, методический и научный центр, где ежегодно 1500 больных лечится в стационаре и 5000 пациентов получает амбулаторную помощь. В структуре РЦ имеются: городской консультативный кабинет, стационарное отделение на 48 коек, 12 реабилитационных коек дневного пребывания и вспомогательные лечебно-диагностические службы. На базе РЦ имеется центр инфузионной терапии для биологических препаратов. За годы внедрено 140 новых методов диагностики и лечения. Из новейших методов применяется ультразвуковая, артроскопическая, иммунологическая диагностика ревматологических заболеваний, широко используется плазмаферез, пульсовое и программное лечение, артроскопия и ирригация суставов, внутрисуставное ведение лекарств, локальная терапия мягких тканей, программная пульсовая и биологическая терапия.

За последние 10 лет возросла интенсивность деятельности РЦ. В 1,5 раза увеличилось количество больных, получающих амбулаторную помощь. В стационаре увеличился оборот койки с 17,8 до 29,4, что позволило ежегодно пролечивать дополнительно более 500 больных. Уменьшилось количество повторных госпитализаций с 7,6 до 2,9%. Изменилась структура госпитализованных больных, около 70% составляют артрологические больные, в подавляющем большинстве – с воспалительными заболеваниями суставов. Сократился удельный вес больных с дегенеративными заболеваниями суставов, в частности, с остеоартрозом с 26% до 12,1%, в основном это пациенты дневного пребывания. Более интенсивно внедряются новые технологии в лечении и диагностике заболеваний. Только за 2001-2006 гг. в ревматологическую практику внедрено 84 инновационных лечебных и диагностических метода. За последние 10 лет проведено 5637 процедур плазмафереза, 70 гемосорбций, 434868 локальной терапии, 227 ирригаций суставов, 1800 пульсовой и программной терапии, биологическую терапию на сегодня получают 86 больных.

В тесном сотрудничестве работают высоко квалифицированные практические врачи-ревматологи и сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней ИГМУ, в их числе 6 врачей высшей категории, 1 заслуженный врач РФ, 2 кандидата и 1 доктор медицинских наук. РЦ участвует во Всероссийском регистре пациентов с ревматоидным артритом, получающих биологические препараты (Инфликсимаб и Ритуксимаб). Особое внимание уделяется профилактике ревматических заболеваний. На базе Центра с 1997 г. работает Иркутская региональная общественная организация больных ревматическими заболеваниями, возглавляемая врачом РЦ О.В. Антиповой. Для ревматологических больных, ветеранов и населения организуются массовые мероприятия в виде «Дней ревматолога». В последние годы при РЦ активно функционируют Школы больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Для них врачами подготовлены уникальные видеопрезентации, подготовлена материально-техническая база, включающая предметы и тренажеры для больных, необходимые для демонстрации упражнений лечебной физкультуры и выработки правильных двигательных стереотипов.

Важное значение придается повышению квалификации по ревматологии врачей общей практики. Ежегодно проводятся межрегиональные научно-практические конференции, семинары и врачебные конференции непосредственно в лечебных учреждениях Иркутска и других городов, так называемые выездные конференции. За последние 5 лет в ЛПУ города РЦ проведена 41 врачебная ревматологическая конференция и сделано 23 выездных конференций в Улан-Удэ, Братск, Читу, Усолье-Сибирское, Ангарск, Шелехов. На базе РЦ кафедры Института ревматологии и ИГМУ периодически организуют циклы

повышения квалификации врачей, ежемесячно проходят заседания Иркутского отделения Ассоциации ревматологов России. В Центре обучаются по курсу «Ревматология» студенты, интерны, клинические ординаторы и аспиранты ИГМУ, проходят стажировку практические врачи. За годы работы РЦ в нем обучилось 250 врачей. Из РЦ вышла целая плеяда прекрасных клиницистов, ученых и организаторов здравоохранения, 2 главных врача, 15 кандидатов наук. Результатом целенаправленной научной работы является 25 кандидатских и докторских диссертаций, 7 выпущенных монографий, 10 сборников научных статей, 280 опубликованных научных статей, 88 методических пособий.

Многие годы РЦ связывают тесные производственные отношения с Институтом ревматологии РАМН. Методическую помощь РЦ оказывают главный ревматолог России, академик РАМН, профессор В.А.Насонова и директор Института ревматологии РАМН, академик РАМН, профессор Е.Л.Насонов. Врачи РЦ – активные участники Всероссийских и Международных съездов, конгрессов, симпозиумов.

За высокое качество оказания лечебной помощи и профилактику заболеваний Ревматологический центр награжден грамотами, дипломами, золотыми медалями и ГРАН-ПРИ Международной Выставки «Сибздоровоохранение». За заслуги в сохранении здоровья граждан врачи Центра удостоены почетными грамотами, благодарственными письмами, заслуженными званиями Органов государственной власти РФ, Иркутской области и города Иркутска.

Первой заведующей РЦ, с 1967 по 1975 гг., была Т.И. Злобина, которая с 1995 г. по настоящее время также являющаяся заведующей РЦ, заслуженный врач РФ, за вклад в практическое здравоохранение города и области она награждена знаком отличия «За заслуги перед Иркутской областью». Большой вклад в развитие ревматологической службы Иркутска внесла Э.Н. Скворцова, отличник здравоохранения, в течение 10 лет возглавляла РЦ и ревматологическую службу города (1975–1995 гг.).

Заведующими ревматологическим отделением всегда были отличные организаторы: к.м.н. Г.В. Аксаментов – сейчас главный врач Областного гериатрического центра, затем Е.Я. Городецкая – прекрасный врач, за свою деятельность в области практической ревматологии награждена орденом «Знак почета», в настоящее время – Т.И. Злобина – главный ревматолог г. Иркутска.

Научным руководителем Центра бесспорно является профессор Юрий Аркадьевич Горяев, олицетворяющий иркутскую ревматологию, являющийся заслуженным врачом РФ и Монголии, почетным президентом Иркутского отделения Ассоциации ревматологов России. Сейчас в РЦ работают сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней ИГМУ и высоко профессиональные практические врачи, увлеченные своей профессией. Среди них доценты А.Н. Калыгин и Н.Ю. Казанцева, ревматологи высшей категории О.В. Антипова и Г.В. Тупицына. Уважения заслуживают старшая медсестра РЦ Е.В. Грудинина, процедурная сестры Л.В. Попова, медсестра инфузионной терапии О.В. Нефедьева.

Сплоченный за многие годы коллектив энергичных и профессиональных сотрудников Ревматологического центра работает увлеченно, с большой любовью и добротой относится к своим пациентам, всегда готов оказать квалифицированную помощь практическим врачам и больным. Свой юбилей сотрудники РЦ встречают готовыми решать новые задачи на пути развития ревматологической службы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злобина Т.И., Горяев Ю.А. Иркутскому ревматологическому центру – 35 лет. // Современные проблемы ревматологии: Сборник статей Юбилейной научной конференции, посвященной 35-летию Иркутского ревматологического центра. / Под ред. Ю.А. Горяева. – Иркутск: ИГМУ, 2002. – С. 3-8.
2. Калыгин А.Н. Почетный профессор: Этюды творческого пути Ю.А. Горяева. / Под ред. И.В. Малова. – Иркутск: Оттиск, 2007. – 202 с.

IRKUTSK MUNICIPAL RHEUMATOLOGICAL CENTER – 40 YEARS

T.I. Zlobina, Ju.A. Goryaev, A.N. Kalyagin
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1,
Irkutsk Municipal Rheumatological Center, Russia)

The historical sketch of the organization and activity of Irkutsk Municipal Rheumatological Center during 40 years is presented.

ЛЕКЦИИ

© ВЕРЛАН Н.В. - 2007

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Н.В. Верлан

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – к.м.н., доц. Н.В. Верлан)

Резюме. В лекции с современных позиций обсуждаются вопросы безопасности фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп, страдающих ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: лекарство, побочное действие

Проблема побочного действия лекарственных веществ привлекает все большее внимание, приобретая медико-социальное значение в связи с нарастающим потоком поступления новых медикаментов и увеличением числа осложнений. Различные причины ведут к побочным реакциям при использовании медикаментов, и особенности фармакологического действия самого лекарственного препарата в терапевтических дозах не всегда определяют их. Назначение нескольких лекарственных препаратов одновременно при плохом представлении об их взаимодействии между собой, препаратов иногда не самого лучшего качества усугубляется наступательной рекламной политикой ряда фармацевтических компаний.

Наконец, необходимо учитывать и тот факт, что при назначении лекарственных средств, врач ориентируется только на инструкцию, представленную фармацевтической фирмой, а последняя не всегда объективно отражает информацию о нежелательных эффектах.

Несмотря на предпринимаемые шаги по контролю за побочными эффектами лекарственной терапии во многих странах, состояние регистрации побочного действия лекарств и медикаментозных осложнений не дает возможности правильно оценить проблему. Многие специалисты по изучению побочных реакций на лекарственные средства полагают, что система выявления не только медикаментозных осложнений, но и всех побочных реакций должна носить унифицированный характер.

Отсутствие четкой регистрации медикаментозных осложнений во многом объясняется трудностями дифференциации их от клинических проявлений заболевания, по поводу которого назначаются лекарственные препараты. Если токсико-аллергические проявления действия медикаментозных препаратов с локализацией на коже и слизистых оболочках сравнительно легко диагностируются, то токсические реакции со стороны паренхиматозных органов, системные проявления трудно отличить от самостоятельных заболеваний. Некоторые осложнения проявляются через годы после приема лекарств.

При проведении медикаментозной терапии всегда присутствует риск нежелательных эффектов. Согласно статистике, в среднем побочные реакции возникают у 10-20% госпитализированных больных, в развивающихся странах этот показатель составляет 30-40%. Так, у 18-30 % больных возникают различные побочные реакции на лекарства, а 3-5% больных госпитализируются именно из-за развившихся осложнений. Наибольший процент составляют аллергические реакции.

Довольно часто медикаментозные осложнения встречаются в пожилом возрасте. По вполне понятным причинам люди в этом возрасте более часто и в большем количестве потребляют лекарственные вещества, получают медикаментозное лечение. Именно среди этого контингента больных чаще всего распространено злоупотребление лекарственными препаратами, самолечение, прием препаратов в течение длительных сроков, необоснованная приверженность к некоторым препаратам и одновременное употребление нескольких медикаментов. Исследования

показали, что при одномоментном приеме 4—5 медикаментов в 4,2% случаев обнаруживаются реакции взаимодействия, в то время, как при приеме 20 препаратов их частота возрастает до 45 %.

В связи с тем, что примерно 40% пожилых людей применяют транквилизаторы и антидепрессанты, еще больше – ацетилсалициловую кислоту у них часто отмечается ослабление перистальтики желудка и кишечника, благоприятствующее более полному всасыванию принятых лекарств и создающее угрозу увеличения токсического эффекта. В крови у пожилых людей содержание белков плазмы снижено. Это способствует накоплению в ней повышенных концентраций лекарственных веществ, несвязанных с белком, что также увеличивает опасность токсического эффекта.

Некоторые лекарственные вещества, широко применяемые пожилыми людьми, являются ферментативными индукторами, активизируют метаболические процессы и в силу этого ускоряют инактивацию одновременно с ними принятых лекарственных веществ. Возникает потребность увеличения дозы препаратов. Если же препарат-индуктор отменяется, но продолжается введение остальных медикаментов, может наступить токсическое осложнение. Так, частое сочетанное применение барбитуратов с антикоагулянтами в случае отмены барбитуратов приводит к геморрагическим осложнениям.

Наконец, у пожилых людей в силу уменьшения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и канальцевой секреции создаются условия для кумуляции, опасные при сочетанном применении нескольких препаратов.

Лекарства различных групп не одинаково часто приводят к побочным реакциям и медикаментозным осложнениям, что связано не только с фармакологическим эффектом самого препарата, но и с интенсивностью его употребления в клинической практике. По статистическим данным, чаще всего в стационаре приходится встречаться с осложнениями, вызванными противомикробными и противопаразитарными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Анальгетики и другие НПВС.

НПВС с выраженным противовоспалительным эффектом представлены группой пиразолидонов, производных индолуксусной кислоты, производных фенилуксусной кислоты, оксикамов, производных пропионовой кислоты. В группу препаратов со слабой противовоспалительной активностью входят производные антралиновой кислоты, пиразолон (в том числе анальгин), производные парааминофенола (фенацетин, парацетамол) и др.

В среднем у 0,1-0,5% населения встречается непереносимость анальгетиков. У больных с хронической крапивницей, астмой с полинозом частота непереносимости этих препаратов значительно возрастает, достигая 10-18%.

Среди побочных эффектов всех НПВС является высокий риск развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. У трети больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% - эрозии и язвы желудка, у 2-5% - кровотечения и перфора-

ции. Именно в связи с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта выделен специфический синдром - НПВС-гастродуоденопатия. Причем, он лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВС на слизистую, а, в основном, обусловлен системным действием препаратов. Поэтому гастротоксичность может иметь место и при парентеральном или ректальном введении НПВС.

Индукцированное НПВС повреждение чаще отмечается у женщин, оно локализуется преимущественно в антральном и препилорическом отделе желудка, проявляясь в виде эритемы слизистой оболочки, эрозии, язвы, кровоизлияния. Существует различие между язвами, вызванными приёмом НПВС и спонтанно возникшей язвенной болезнью: вызванные приёмом НПВС язвы в 60% бывают бессимптомными, особенно у пожилых, и диагностируются как случайная находка при фиброгастродуоденоскопии. Специально проведенное эндоскопическое обследование показало, что у больных, принимающих непрерывную терапию НПВС на протяжении 6 месяцев, лишь в 32% слизистая желудка остаётся в норме, а у оставшихся (2/3 больных) выявляются патологические изменения, причем, слизистая оболочка вокруг язвы, вызванной НПВС, обычно нормальная или только слегка воспалена в отличие от хронического гастрита при типичной язвенной болезни желудка.

У отдельных больных первым проявлением НПВС-гастродуоденопатии является угрожающие жизни кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Ко-факторами развития НПВС-гастропатии являются возраст старше 65 лет, курение, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопутствующий приём глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, приём больших доз или одновременный приём двух или более препаратов этой группы. Среди «классических» НПВС наиболее высокой ulcerогенный потенциал у таких препаратов, как пироксикам, кетопрофен и толметин, а наименьший – у ибупрофена и диклофенака.

В целях улучшения переносимости НПВС рекомендуется изменение тактики их применения, а именно, снижение дозы и переход на парентеральное, ректальное или местное введение. Правда, в силу того, что НПВС-гастродуоденопатия является не столько местной, сколько системной реакцией, последний подход не решает проблему полностью.

Таким образом, в связи с отрицательными эффектами НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости. С осторожностью следует назначать НПВС больным бронхиальной астмой. У лиц пожилого возраста необходимо стремиться к назначению минимально-эффективных доз и коротких курсов НПВС.

Второе место по значимости нежелательных реакций терапии НПВС занимает нефротоксичность. В основе ее лежат: 1) сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока путём блокады синтеза простагландина E₂ и простаглицлинов в почках, что ведёт к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объёма диуреза с нарушением водно-электролитного обмена (особенно при приеме индометацина и бутадина); 2) прямое воздействие на паренхиму почек, возникновение интерстициального нефрита – “анальгетической нефропатии” (чаще при приеме фенацетина, бутадина, анальгина, индометацина, ибупрофена).

Лекарственная нефротоксичность чаще развивается у лиц старше 65 лет, к ее развитию также предрасполагают заболевания печени, предшествующая почечная патология, снижение объёма циркулирующей крови, гипонатриемия, длительный приём НПВС, сопутствующий приём диуретиков, сердечная недостаточность, артериальная ги-

пертензия, избыточная масса тела, алкоголизм, состояние после оперативных вмешательств.

К осложнениям терапии НПВС также относятся гематологические изменения в виде гипохромной микроцитарной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении (последние две формы имеют иммуно-аллергическую природу). Чаще эти осложнения развиваются на фоне приёма производных пиразолона, индометацина, ацетилсалициловой кислоты (в лечебной практике применяется 170 препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту). В большинстве случаев отмена препарата приводит к нормализации гемограммы в течение 1-2 недель. Но возможно тяжелое течение осложнения, связанное со стойким угнетением кроветворения в костном мозге, которое клинически проявляется лейкопенией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией. Обычно они развиваются при приеме анальгина и фенацетина.

НПВС могут обусловить и гепатотоксическое действие, развивающееся по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму. Так, производные пиразолона могут обусловить иммуноаллергический гепатит уже в начале их приема. При приеме в течение нескольких недель фенилбутона, сулиндака и диклофенака натрия может развиваться токсический гепатит.

Так как НПВС хорошо проникают через гемато-энцефалический барьер (в 1-6%, а при использовании индометацина - до 10% случаев), возможно побочное действие их на нервную систему, которое проявляется головокружением, головными болями, чувством утомления и расстройствами сна. При приеме индометацина возможно развитие ретинопатии и кератопатии за счет отложения препарата в сетчатке и роговице, а длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва.

Аллергические реакции на прием НПВС со стороны кожи и слизистых оболочек составляют 12-15% всех побочных реакций. Они имеют весьма многообразные проявления от доброкачественного течения зудящей скарлатины- и кореподобной сыпи, фотосенсибилизации или крапивницы, сопровождающейся отёком, до тяжелых проявлений в виде полиморфной эритемы (на любой препарат), пигментной фиксированной эритемы (специфичной для препаратов пиразолонового ряда), синдрома Стивенса-Джонсона, Лайела.

Повышенная чувствительность на ацетилсалициловую кислоту выявляется у 0,3% населения, приблизительно у 20% больных с хронической крапивницей, у 5-20% больных бронхиальной астмой и у 30-40% больных бронхиальной астмой и носовыми полипами. Повышенная чувствительность к ней встречается с большей частотой у людей 30-60 лет; у женщин чаще, чем у мужчин. Ацетилсалициловая кислота может явиться причиной аллергического ринита, конъюнктивита, синдрома Видаля (сочетание ринита, полиноза слизистой носа, бронхиальной астмы и крапивницы), гиперэозинофилии, а в 0,01-0,5% всех осложнений составляют тяжелые осложнения в виде анафилактического шока и отёка Квинке. В группе лекарственных средств, способных индуцировать тяжелые обострения бронхиальной астмы первое место занимают ацетилсалициловая кислота и анальгетики. Больным бронхиальной астмой, имеющим такие проявления, как отек слизистой носа, полипозные разрастания, периорбитальный отек, уртикарные высыпания, необходимо с осторожностью подходить к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов. Больным этой формой заболевания в последние годы стали назначать ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, что значительно улучшило прогноз при непереносимости аспирина.

Для некоторых НПВС свойственен тератогенный эффект. Так, ацетилсалициловая кислота при приеме в первом триместре беременности в 8-14 случаев на 100 наблюдений приводит к развитию расщепления верхнего неба у плода. НПВС при приеме в последние недели беременности, особенно индометацина, обуславливают торможе-

ние родовой деятельности, индометацин может привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию лёгочных сосудов и гипертензию в малом круге кровообращения.

Обладают НПВС также мутагенностью и канцерогенностью. Выявлено развитие рака мочевого пузыря под влиянием фенацетина. Поэтому во многих странах фенацетин запрещен к применению.

Все вышеперечисленные сравнительно частые и серьезные осложнения привели к запрету на применение в ряде стран флуфенамовой кислоты, индопрофена, оксифенбутазона, изоксикама. Из медицинского применения исключен амидопирин ввиду гематотоксичности и возможной канцерогенности. В то же время у нас в стране в аптечную сеть продолжают поступать препараты, содер-

жащие амидопирин, например, реопирин.

Решение сложных вопросов безопасности использования лекарственных средств необходимо для проведения рациональной фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблишинг, 1991. – 530 с.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. – М.: Бионика, 2002. – 357 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей): В 2 т. - 14-е изд. – М.: Новая волна, 2000.
4. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. – СПб.: Фолиант, 2001. – 735 с.
5. Ушкалова Е.А., Чельцов В.В., Столярова О.В. Общие проблемы безопасности лекарственных средств // Новая аптека. – 2000. - № 11. – С. 10-13.
6. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. VIII. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. – 928 с.

MINERAL DENSITY OF THE BONE TISSUE AT WOMEN OF SENIOR AGE GROUPS, FROM POSITION OF SAFETY ISSUES OF PHARMACOLOGY

N.V. Verlan

(Irkutsk State Institute For Advanced Medical Studies, Russia)

In the lecture from the modern positions of safety issues of pharmacotherapy in patients of the senior age groups, suffering with rheumatic diseases are discussed.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

ПРИКАЗ №444 от 27 июня 2007 года

О МЕРАХ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ОРГАНИЗАЦИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В целях повышения доступности, качества и эффективности организации оказания ревматологической медицинской помощи населению Российской Федерации приказываю:

1. Утвердить:

1.1. Положение об организации деятельности врача-ревматолога согласно приложению №1;

1.2. Порядок организации деятельности кабинета врача-ревматолога согласно приложению №2;

1.3. Порядок организации деятельности отделения ревматологии согласно приложению №3;

1.4. Примерный табель оснащения процедурного кабинета для внутрисуставных манипуляций согласно приложению №4;

1.5. Порядок организации деятельности дневного стационара для ревматологических больных согласно приложению №5.

2. Департаменту фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования в срок до 31 октября 2007 г. подготовить программы подготовки специалистов по специальности «ревматология» в клинической ординатуре, а также программы по повышению их квалификации и профессиональной переподготовки.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Стародубова.

Министр

М.Ю. Зурабов

Приложение №1. Положение об организации деятельности врача-ревматолога

1. Настоящее положение регулирует деятельность врачей-ревматологов.

2. На должность врача-ревматолога принимаются специалисты «лечебное дело» и «педиатрия», получившие подтвержденные соответствующими документами об образовании и сертификатом специалиста послевузовское профессиональное образование (интернатура, ординатура) и профессиональную переподготовку по специальности «ревматология» в установленном порядке.

3. Врач-ревматолог в своей деятельности руководствуется законодательством Российской Федерации, нормативными правовыми актами федеральных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, нормативными правовыми актами органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, а также настоящим Положением.

4. Врач-ревматолог подчиняется заведующему отделением или руководителю медицинского учреждения.

5. Врач-ревматолог может быть лечащим врачом или консультантом при ведении больного, определяет объем и план обследования больного с учётом состояния его здоровья, возраста, диагностических задач и рациональных методов обследования.

6. Врач-ревматолог:

Даёт клиническую оценку состояния здоровья больного, проводит необходимое обследование, назначает и осуществляет необходимое лечение;

Обеспечивает проведение консультаций при оценке неотложных состояний, при разборе сложных для диагностики и терапии клинических случаев;

Выполняет практическую работу по амбулаторному, дневному и круглосуточному стационарному ведению больных в медицинских учреждениях, оказывающих медицинскую помощь при ревматологических заболеваниях, при необходимости привлекает консультантов;

Использует протоколы ведения больных, стандарты медицинской помощи, методические документы, нормативные правовые акты, утверждённые в установленном порядке;

Обеспечивает проведение необходимых консультаций при неотложных состояниях, при разборе сложных для диагностики и терапии клинических случаев;

Проводит отбор, подготовку и направление больных на госпитализацию в специализированные отделения (ортопедотравматологическое, кардиохирургическое, гемодиализа и др.);

Участвует в проведении экспертизы качества медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями;

Организует в рамках лечебного процесса работу среднего и младшего медицинского персонала;

Оформляет учётную и отчётную медицинскую документацию установленного образца;

Повышает квалификацию по своей специальности в установленном порядке;

Осуществляет проведение экспертизы временной нетрудоспособности;

Осуществляет диспансеризацию больных с ревматическими заболеваниями;

Взаимодействует с медицинскими, страховыми медицинскими учреждениями и иными учреждениями по вопросам организации оказания ревматологической помощи населению.

7. Врач-ревматолог осуществляет:

7.1. Диагностику:

сбор анамнеза и клинический осмотр больного;

оценку суставного статуса;

анализ и интерпретацию всех данных объективного исследования;

диагностическую пункцию сустава с эвакуацией суставной жидкости для исследования.

7.2. Лечение:

этиотропное, патогенетическое, симптоматическое с ревматическими заболеваниями;

использование экстракорпоральных методов;

методом локальной терапии, в том числе внутрисуставное введение лекарственных препаратов.

7.3. Профилактику:

проведение мероприятий по первичной, вторичной, третичной профилактике, раннему выявлению больных с ревматическими заболеваниями с формированием групп повышенного риска, мониторингом больных с ревматологическими заболеваниями.

7.4. Реабилитацию больных с ревматическими заболеваниями.

Приложение №2. Порядок организации деятельности кабинета врача-ревматолога

1. Настоящий Порядок регулирует деятельность кабинета врача-ревматолога (далее – кабинет).

2. Кабинет создается руководством медицинского учреждения по указанию органа управления здравоохранением или по собственному усмотрению в составе амбулаторно-поликлинических, стационарно-поликлинических и больничных лечебно-профилактических, а также санаторных учреждений (включая городские поликлиники или поликлинические отделения областных, краевых, республиканских, окружных больниц) в соответствии с действующим законодательством.

Положение о кабинете утверждается руководителем медицинского учреждения.

3. Структура и штатная численность медицинского и иного персонала кабинета утверждается руководителем медицинского учреждения в зависимости от объема проводимой лечебно-диагностической и профилактической работы.

4. Численность населения, обслуживаемого специалистами кабинета, определяется органом управления здравоохранением.

Рекомендуемый штатный норматив для врача-ревматолога амбулаторно-поликлинического кабинета составляет не менее 0,3 должности на 10 тыс. человек взрослого населения.

5. Рекомендуемые нормы нагрузки врача-ревматолога на амбулаторном приёме: первичный приём – 40 мин., повторный – 20 мин.

6. Основные задачи деятельности кабинета:

консультативно-диагностическая и лечебная помощь при ревматических заболеваниях;

отбор и направление больных с ревматическими заболеваниями и их осложнениями на стационарное лечение;

консультации больных с ревматическими заболеваниями;

диспансерное наблюдение больных с ревматическими заболеваниями;

профилактическая помощь населению;

повышение знаний врачей, среднего медицинского и иного персонала о происхождении, течении, профилактике и лечении ревматических заболеваний (лекции, специальные тренинги и др.);

организация проведения экспертизы временной нетрудоспособности больных с ревматическими заболеваниями;

принятие совместно с клинико-экспертной комиссией решения о направлении больного с ревматическими заболеваниями с признаками стойкой утраты трудоспособности для освидетельствования на медико-социальную экспертизу;

организация школ больных с ревматическими заболеваниями и участие в реализации образовательные программ для населения по профилактике и лечению ревматических заболеваний;

ведение учёта и составление медицинской отчётности в установленном порядке.

7. Для проведения внутрисуставных манипуляций рекомендуется организовывать процедурный кабинет для внутрисуставных манипуляций, оснащаемый согласно приложению №4.

Приложение №3. Порядок организации деятельности отделения ревматологии

1. Настоящий Порядок регулирует деятельность отделения ревматологии (далее – отделение).

2. Отделение создается руководителем медицинского учреждения в составе стационарно-поликлинических и больничных лечебно-профилактических учреждений (многопрофильных больниц).

Положение об отделении утверждается руководителем медицинского учреждения.

3. Структура и штатная численность медицинского и иного персонала отделения утверждается руководителем медицинского учреждения в зависимости от объема проводимой лечебно-диагностической работы.

Рекомендуемый штатный норматив отделения (с учётом сложности и тяжести стационарных больных и реальных затрат времени на проведение сложных диагностических и лечебных манипуляций) составляет: 1 должность врача ревматолога на 15 коек.

4. Численность населения обслуживаемого специалистами отделения, определяется органом управления здравоохранения субъекта Российской Федерации. Рекомендуемое количество коек отделения определяется из расчёта 1 койки на 15000 взрослого населения.

5. Основные задачи деятельности отделения:

диагностика и лечение больных с ревматическими заболеваниями;

внедрение в клиническую практику новых достижений в области оказания медицинской помощи при ревматических заболеваниях и проведение анализа эффективности внедрения новых диагностических и лечебных методов и методик;

проведение дифференциально-диагностических мероприятий в сложных клинических случаях;

обучение больных (в том числе в школах для ревматологических больных) с хроническими ревматическими заболеваниями методам са-

моконтроля, профилактики обострений и здоровому образу жизни;

оказание медицинским учреждениям, расположенным на территории, обслуживаемой отделением, организационно-методической помощи по вопросам профилактики ревматических заболеваний, диагностики, лечения и реабилитации больных, страдающих этими заболеваниями;

организация проведения экспертизы временной нетрудоспособности больных с ревматическими заболеваниями;

ведение учёта и составление медицинской отчётности в установленном порядке.

6. Для проведения внутрисуставных манипуляций в структуре отделения рекомендуется организовывать процедурный кабинет для внутрисуставных манипуляций, оснащённый согласно приложению №4.

Приложение №4. Примерный перечень оборудования процедурного кабинета для внутрисуставных манипуляций

№ п/п	Наименование оборудования и инвентаря	Ед. измер.	Минимально необходимое количество
1.	Бактерицидная лампа	шт.	1
2.	Стол (кушетка) высотой 75-85 см (для манипуляций на нижних конечностях пациента)	шт.	1
3.	Ступеньки к столу (для пациента)	шт.	1
4.	Столик (для манипуляций на верхних конечностях пациента)	шт.	1
5.	Стул для больного	шт.	1
6.	Столик для бикса со стерильным материалом	шт.	1
7.	Шкаф с аптечкой неотложной помощи	шт.	1
8.	Шкаф для медицинских препаратов, инструментов и др.	шт.	1
9.	Штатив с пробирками для синовиальной жидкости	шт.	1
10.	Емкость для слива синовиальной жидкости	шт.	1
11.	Клеячные подкладные (под конечности) подушечки (15 см x 30 см, 25 см x 40 см)	шт.	по 2

Примечание. Процедурный кабинет для внутрисуставных манипуляций располагается в отдельном помещении, соответствующем предъявляемым асептическим требованиям, с предпроцедурным помещением (для переодевания пациента).

Приложение №5. Порядок организации деятельности дневного стационара для ревматологических больных

1. Настоящий Порядок регулирует деятельность дневного стационара для ревматологических больных (далее – дневной стационар).

2. Дневной стационар создается руководителем медицинского учреждения в составе стационарно-поликлинических и больничных лечебно-профилактических учреждений (областная, краевая, республиканская, окружная больница).

Положение о дневном стационаре утверждается руководителем медицинского учреждения.

3. Структура, штатная численность медицинского и иного персонала дневного стационара утверждаются руководителем медицинского учреждения в соответствии с объемом проводимой лечебно-диагностической работы.

4. Целью создания дневного стационара является своевременное проведение (при наличии соответствующих показаний) диагностических, лечебных и профилактических мероприятий больным ревматическими заболеваниями, не нуждающимся в медицинском наблюдении в ночное время. Дневной стационар может являться этапом перед направлением больного на лечение в ревматологическое отделение.

5. Основные задачи дневного стационара:

диагностика ревматических заболеваний, уточнение их активности, стадии, функционального состояния больных;

назначение или коррекция антиревматической терапии больных с ревматическими заболеваниями;

мониторинг эффективности и переносимости антиревматических препаратов;

проведение очередных процедур программного лечения и внутрисуставных манипуляций;

обследование и подготовка больных с ревматическими заболеваниями перед направлением для экспертной оценки трудоспособности, определения показаний для оперативного, санаторно-курортного лечения и реабилитации, в том числе ортопедо-хирургической и др.

ведение учёта и составление отчётов в соответствии с установленным порядком.

6. Для проведения внутрисуставных манипуляций в структуре дневного стационара рекомендуется организовывать процедурный кабинет для внутрисуставных манипуляций, оснащаемый согласно приложению №4.

**МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ
ПРИКАЗ №29 ОТ 15 ЯНВАРЯ 2007 Г.**

**“О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ОРГАНИЗАЦИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
ДЕТЯМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ”**

В соответствии с пунктом 5.2.11 Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. №321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, №28, ст. 2898, 2005, №2, ст. 162, 2006, №19, ст. 2080) и в целях дальнейшего совершенствования организации ревматологической помощи детскому населению Российской Федерации приказываю:

1. Утвердить:

Положение об организации деятельности врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям согласно приложению №1;

Порядок организации деятельности кабинета врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям согласно приложению №2;

Порядок организации деятельности отделения детской ревматологии, согласно приложению №3;

Порядок организации деятельности дневного стационара по оказанию помощи детям с ревматическими болезнями согласно приложению №4;

Рекомендуемые штатные нормативы медицинского персонала для оказания ревматологической помощи детям, согласно приложению №5.

2. Департаменту медико-социальных проблем семьи, материнства и детства (Шарапова О.В.):

разработать стандарт по оказанию медицинской помощи детям, страдающим ревматическими болезнями, в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений;

обеспечить мониторинг за состоянием здоровья детей, страдающих ревматическими болезнями.

3. Департаменту фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования (Ступин В.А.), Департаменту медико-социальных проблем семьи, материнства и детства (Шарапова О.В.) дополнить программы повышения квалификации и усовершенствования врачей-педиатров разделом “Детская ревматология”.

4. Рекомендовать руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при организации ревматологической помощи детям руководствоваться настоящим приказом.

5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития В.И. Стародубова.

Министр М.Ю. Зурабов

Приложение №1. Положение об организации деятельности врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям

1. Настоящее Положение регулирует деятельность врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям.

2. Профессиональную деятельность в должности врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям, осуществляет специалист, получивший высшее профессиональное образование по специальности “лечебное дело” или “педиатрия”, окончивший интернатуру (клиническую ординатуру) по специальности “педиатрия” и прошедший профессиональную переподготовку по специальности “ревматология” и “детская ревматология” в медицинском образовательном учреждении высшего или дополнительного профессионального образования либо в профильных научно-исследовательских медицинских институтах в соответствии с требованиями образовательного стандарта, типовой программой и учебным планом, утверждаемыми в установленном порядке.

3. Врач-педиатр, оказывающий ревматологическую помощь детям, подчиняется руководителю медицинского учреждения или его заместителю.

4. Врач-педиатр, оказывающий ревматологическую помощь детям, в своей работе руководствуется законодательными и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, субъектов Российской Федерации, настоящим Положением.

5. Врач-педиатр, оказывающий ревматологическую помощь детям, может быть лечащим врачом или консультантом.

6. Назначение и освобождение от должности врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям, осуществляется в установленном порядке руководителем медицинского учреждения.

7. Врач-педиатр, оказывающий ревматологическую помощь детям, осуществляет:

- раннее выявление и профилактику ревматических болезней у детей и подростков и оказание им квалифицированной медицинской помощи;

- прием детей с впервые возникшими жалобами со стороны костно-мышечной системы, а также ежемесячный прием детей с ревматическими болезнями;

- проведение диспансерного наблюдения за детьми, страдающими ревматическими болезнями;

- внедрение в практику современных технологий диагностики, лечения и реабилитации детей, страдающих ревматическими болезнями;

- определение объема и плана обследования ребенка с ревматической патологией с учетом состояния его здоровья, возраста, диагностических задач и рациональных методов обследования;

- обеспечение проведения консультаций детей, страдающих ревматическими болезнями, при оценке неотложных состояний, при разборе сложных для диагностики и терапии клинических случаев;

- выполнение практической работы по амбулаторному, дневному и круглосуточному стационарному ведению детей в медицинских учреждениях, оказывающих помощь детям, страдающим ревматическими болезнями, при необходимости привлечение консультантов;

- участие в проведении экспертизы качества оказания медицинской помощи детям, страдающим ревматическими болезнями;

- организацию в рамках лечебного процесса работы других специалистов, среднего и младшего медицинского персонала;

- оформление медицинской документации установленного образца;

- повышение квалификации в установленном порядке;

- диспансеризацию детей, страдающих ревматическими болезнями;

- осуществление отбора и направления больных, в том числе с тяжелым течением ревматических болезней на консультацию и/или госпитализацию, в том числе в медицинские учреждения федерального уровня и РАМН;

- проведение мероприятий, направленных на профилактику рецидивов ревматических болезней;

- обеспечение качества, выполнение объема ревматологической помощи детям и разработку мероприятий по ее улучшению;

- реализацию образовательных программ для детей и родителей по вопросам профилактики и лечения ревматических болезней и реабилитации детей, страдающих ревматическими болезнями, в том числе организацию “Ремашколы” для детей, страдающих ревматическими болезнями, и членов их семей;

- привлечение врачей смежных специальностей для совместного комплексного лечения детей, страдающих ревматическими болезнями, и разработку индивидуальных комплексов их реабилитации;

- повышение знаний врачей, среднего медицинского и иного персонала по вопросам профилактики и лечения ревматических болезней у детей;

- определение показаний для проведения санаторно-курортного лечения;

- решение вопроса о целесообразности направления на медико-социальную экспертизу;

- ведение учетной и отчетной медицинской документации в установленном порядке;

- обеспечение преемственности работы с медицинскими учреждениями на различных уровнях оказания помощи детям, страдающим ревматическими болезнями, в Российской Федерации.

8. Врач-педиатр, оказывающий помощь детям, страдающим ревматическими болезнями, обязан:

- в совершенстве владеть методами диагностики и лечения ревматических заболеваний;

- осуществлять диспансеризацию детей, страдающих ревматическими заболеваниями;

- контролировать выполнение средним и младшим медицинским персоналом своих должностных обязанностей;

- не менее чем 1 раз в 3 года проходить циклы тематического усовершенствования по детской ревматологии;

- принимать участие в работе ежегодных конгрессов и конференций по детской ревматологии;

- ежегодно принимать участие в работе “Школы по детской ревматологии”.

Приложение № 2. Порядок организации деятельности кабинета врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям

1. Настоящий Порядок регулирует деятельность кабинета врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям (далее - кабинет).

2. Кабинет создается по решению руководителя медицинского учреждения в составе амбулаторно-поликлинических, стационарно-поликлинических и больничных лечебно-профилактических учреждений (включая детские городские поликлиники или поликлинические отделения городских, центральных районных больниц, поликлинические отделения областных, краевых, республиканских, окружных детских больниц, специализированные медицинские организации), консультативно-диагностических центров.

3. На должность врача-педиатра кабинета назначается врач, имеющий дополнительное профессиональное образование по ревматологии и детской ревматологии, что подтверждается соответствующими удостоверениями.

4. Кабинет должен иметь помещения для приема детей и осуществления лечебно-диагностических процедур (внутриуставных манипуляций и др.), страдающих ревматическими заболеваниями.

5. Основными задачами деятельности кабинета являются:

- раннее выявление и профилактика ревматических болезней у детей;

- диспансерное наблюдение за детьми, страдающими ревматическими заболеваниями;

- проведение консультаций по направлениям врачей-специалистов медицинского учреждения;

- внедрение в практику работы современных технологий диагностики, лечения и реабилитации детей, страдающих ревматическими болез-

ниями;

- отбор и направление детей, страдающих ревматическими болезнями, на стационарное лечение, в том числе в медицинские учреждения федерального уровня;
- оказание консультативной, диагностической и лечебно-профилактической помощи детям, страдающим ревматическими болезнями, на основании стандартов оказания медицинской помощи;
- осуществление мероприятий, направленных на профилактику рецидивов ревматических болезней;
- участие в реализации образовательных программ для детей и родителей по вопросам профилактики и лечения ревматических болезней и реабилитации больных ревматическими болезнями, в том числе организация "Школы по детской ревматологии" для детей, страдающих ревматическими болезнями, и членов их семей;
- повышение знаний врачей, среднего медицинского и иного персонала по вопросам профилактики и лечения ревматических болезней у детей;
- определение медицинских показаний для направления детей на санаторно-курортное лечение;
- определение показаний для направления на медико-социальную экспертизу;
- взаимодействие с территориальными медицинскими учреждениями по оказанию помощи детям, страдающим ревматическими болезнями;
- ведение учетной и отчетной медицинской документации в установленном порядке;
- преемственность работы с медицинскими учреждениями на различных уровнях оказания помощи детям, страдающим ревматическими заболеваниями;
- проведение санитарно-просветительской работы с использованием средств массовой информации по профилактике и раннему выявлению ревматических болезней у детей.

Приложение № 3. Порядок организации деятельности отделения детской ревматологии

1. Настоящий Порядок регулирует деятельность отделения детской ревматологии (далее - отделение).

2. Отделение создается руководителем медицинского учреждения в составе стационарно-поликлинических и больничных лечебно-профилактических учреждений (городских, областных, краевых многопрофильных детских больниц, специализированных медицинских организаций).

3. В отделении выделяются койки для дневного пребывания детей, страдающих ревматическими болезнями, не нуждающихся в круглосуточном медицинском наблюдении.

4. Отделение возглавляет заведующий, на должность которого руководителем медицинского учреждения, в составе которого создается отделение, назначается врач-педиатр, прошедший профессиональную переподготовку по специальности "ревматология" и "детская ревматология".

При назначении на должность заведующего отделением учитывается стаж работы и наличие квалификационной категории по указанной специальности.

5. Отделение должно располагать:

- кабинетом для проведения внутрисуставных манипуляций, оборудованным по принципу "малой операционной";
- кабинетом для осуществления лечебно-диагностических процедур.

6. Основными задачами отделения являются:

- оказание диагностической, лечебной и реабилитационной помощи детям, страдающим ревматическими болезнями, на основании стандартов оказания медицинской помощи с применением общеклинических, иммунологических, рентгенологических и других методов исследования;
- систематический анализ отдаленных результатов лечения детей, страдающих ревматическими болезнями;
- направление детей, страдающих ревматическими болезнями, в том числе с тяжелым течением заболевания, на консультацию и/или госпитализацию в специализированные медицинские учреждения, в том числе федерального уровня и РАНХ;
- проведение дифференциально-диагностических мероприятий в сложных клинических случаях;
- направление на медико-социальную экспертизу и оформление медицинской документации;
- ведение учетной и отчетной документации в установленном порядке;
- преемственность в работе с медицинскими учреждениями на различных уровнях оказания ревматологической помощи детям в Российской Федерации, в том числе по диспансеризации и наблюдению детей, анализу эффективности медицинской помощи детям, страдающим ревматическими болезнями;
- проведение врачебной профессиональной консультации детей, страдающих ревматическими болезнями;
- медицинское обеспечение детей (юношей), страдающих ревматическими болезнями, при подготовке к военной службе;
- внедрение в практику работы новых высокотехнологичных методов диагностики, лечения и реабилитации детей, страдающих ревматическими болезнями.

Приложение № 4. Порядок организации деятельности дневного стационара по оказанию ревматологической помощи детям

1. Дневной стационар, оказывающий помощь детям, страдающим ревматическими заболеваниями, (далее - дневной стационар) организуется в составе медицинского учреждения, имеющего комплекс диагностических служб для проведения диагностических и лечебных мероприятий детям, страдающим ревматическими болезнями, нуждающимся в восста-

новительного лечения и реабилитации без круглосуточного пребывания и медицинского наблюдения.

2. Мощностной дневного стационара определяется руководителем медицинского учреждения с учетом заболеваемости детского населения ревматическими болезнями.

3. Для осуществления деятельности дневного стационара могут использоваться на функциональной основе иные структурные подразделения медицинского учреждения.

4. Дневной стационар возглавляет заведующий, на должность которого руководителем медицинского учреждения, в составе которого создается отделение, назначается врач-педиатр, прошедший профессиональную переподготовку по специальности "ревматология" и "детская ревматология".

При назначении на должность заведующего отделением учитывается стаж работы и наличие квалификационной категории по указанным специальностям.

5. Дневной стационар осуществляет:

- диагностику ревматических болезней;
- лечение детей, страдающих ревматическими болезнями;
- проведение восстановительной терапии;
- обследование детей, страдающих ревматическими болезнями, при решении экспертных вопросов (направление в бюро медико-социальной экспертизы для установления и продления инвалидности, определение годности к военной службе, проведение медицинской, профессиональной ориентации и консультирования, оформление и продление временной нетрудоспособности и др.);
- определение показаний для санаторно-курортного лечения;
- проведение консультаций по направлению врачей-специалистов медицинского учреждения и/или направление на госпитализацию в отделение детской ревматологии стационара;
- проведение противорецидивной терапии детей, страдающих ревматическими болезнями;
- ведение учетной и отчетной медицинской документации в установленном порядке;
- долечивание детей после выписки из стационара круглосуточного пребывания или стационара на дому.

6. Питание детей, страдающих ревматическими болезнями, в дневном стационаре обеспечивается исходя из возможностей медицинского учреждения.

7. Поступление и выбытие детей фиксируется в журнале учета приема больных (ф-001/у).

8. В дневном стационаре на ребенка оформляется история болезни, при выписке из дневного стационара оформляется карта выбывшего из стационара и выписка из истории болезни.

Приложение № 5. Рекомендуемые штатные нормативы медицинского персонала для оказания ревматологической помощи детям

1. В штатное расписание детской поликлиники в состав консультативно-диагностического отделения вводится должность врача-педиатра по оказанию ревматологической помощи детям из расчета 0,2 ставки на 10000 детского населения.

Кабинет врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям, организуется из расчета 1 кабинет на 20 тысяч детей.

1.1. Врачебный персонал кабинета:

Врач кабинета - из расчета 1 должность в смену
 1.2. Средний медицинский персонал кабинета:
 Медицинская сестра - из расчета 1 должность в смену

2. Детское ревматологическое отделение - организуется в городских, краевых, областных и республиканских больницах с минимальным числом коек: городские - 40, областные - 30 коек

2.1. Врачебный персонал детского ревматологического отделения:

Заведующий отделением, назначается врач-педиатр, имеющий стаж работы не менее 5 лет, квалификационную категорию, прошедший профессиональное образование по ревматологии и детской ревматологии и имеющий соответствующее удостоверение. - в отделении менее 60 коек должность заведующего, вводится вместо 0,5 должности врача

Врач-педиатр, имеющий стаж работы не менее 5 лет, квалификационную категорию, прошедший профессиональное образование по ревматологии и детской ревматологии и имеющий соответствующее удостоверение. - из расчета 1 должность на 20 коек

2.2. Средний медицинский персонал детского ревматологического отделения:

Старшая медицинская сестра - соответственно должности заведующего отделением

Медицинская сестра (палатная) - из расчета круглосуточный пост на 15 коек

Медицинская сестра процедурного кабинета - из расчета одна должность на 30 коек

2.3. Младший медицинский персонал детского ревматологического отделения:

Сестра-хозяйка - одна должность на отделение

Младшая медицинская сестра по уходу за больными или санитарка (палатная) - из расчета 1 круглосуточный пост на 20 коек

Санитарка-уборщица (палатная) - из расчета круглосуточный пост на 30 коек

3. Должность врача-педиатра для оказания консультативной поликлинической помощи детям, страдающим ревматическими болезнями, вводится из расчета 0,07 ставки на 100 000 детского населения.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 января 2007 г. N 29 "О совершенствовании организации ревматологической помощи детям в Российской Федерации"

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

МЕНШИКОВА ЛАРИСА ВАСИЛЬЕВНА

(к 50-летию со дня рождения)



Меньшикова Лариса Васильевна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины Иркутского института усовершенствования врачей, главный ревматолог Иркутской области, главный специалист по семейной медицине Иркутской области и г. Иркутска родилась 7 августа 1957 г. в г. Иркутске.

Окончив в 1980 г. Иркутский медицинский институт по специальности «лечебное дело», после прохождения интернатуры на базе ГКБ №1 г. Иркутска, работала врачом кардиологического отделения ГКБ №10, затем врачом ревматологического отделения ГКБ №1. Закончив аспирантуру, работала ассистентом на кафедре пропедевтики внутренних болезней ИГМИ. Под руководством профессора, д.м.н. Юрия Аркадьевича Горяева успешно защитила в 1988 г. в Ярославле кандидатскую диссертацию «Научные основы реабилитации больных ревматизмом на поликлиническом этапе».

С 1991 г. совмещала работу на кафедре пропедевтики внутренних болезней с работой заместителя главного врача по терапии в ГКБ №1, проводя большую лечебную и организационно-методическую работу. С 1993-1994 гг. работала главным терапевтом города, затем заместителем заведующего по страховой медицине в Отделе здравоохранения администрации г. Иркутска. Ею впервые внедрены в работу городского инфарктного отделения определение миоглобина при инфаркте миокарда, проведение велоэргометрии на поликлиническом этапе, современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. Однако призвание к педагогической и научной деятельности возвратили Ларису Васильевну снова на кафедру пропедевтики внутренних болезней. С сентября 1996 г. работала на кафедре терапии и кардиологии ГИУВа. Будучи заведующей учебной частью ею проводилась большая работа по организации учебного процесса на кафедре. С этого времени ее организован Центр профилактики остеопороза, который в 1999 г. с открытием Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра был переименован в областной центр профилактики ревматических заболеваний и остеопороза. В настоящее время Л.В. Меньшикова является его научным руководителем.

С 1999 г. она является главным ревматологом Иркутской области. В этой должности ею проводится большая работа по изучению эпидемиологии остеопороза и переломов в Иркутской области, в городах Иркутске, Шелехове, Ангарске, Усть-Илимске. Изучается частота и факторы риска вторичного остеопороза при бронхиальной астме, заболеваниях щитовидной железы, ревматических заболеваниях. В мае 2004 г. защитила докторскую диссертацию «Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопо-

роза и его осложнений в Восточной Сибири», научными консультантами которой были член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н. Александр Александрович Дзизинский и профессор, д.м.н. Лидия Ивановна Беневоленская – президент Российской Ассоциации по остеопорозу. После защиты диссертации организовала и возглавила кафедру семейной медицины. В процесс обучения врачей сотрудниками кафедры широко внедряются инновационные технологии, создаются учебные пособия. Методические рекомендации. С 2004 г. совместно с Главным управлением здравоохранения Иркутской области и Департаментом здравоохранения г. Иркутска внедряется система оказания медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача). Проводится обучение врачей по национальному проекту «Здоровье» в Иркутской области, Республике Бурятия, Агинском Бурятском автономном округе, Республике Тыва.

Наряду с педагогической и лечебной работой проводится большая научно-исследовательская работа. Лариса Васильевна является автором 270 научных работ, пособий для врачей, методических рекомендаций, патентов. Под ее руководством защищены 4 кандидатские диссертации, является научным руководителем 14 кандидатских диссертаций и 4 докторских. Организован областной Центр антицитокриновой терапии для больных ревматическими заболеваниями, создается областная база данных по регистрам больных ревматическими заболеваниями и получающих лечение биологическими агентами. Принимает участие в международных и Российских многоцентровых научных исследованиях, в республиканских и международных форумах. Регулярно организывает и проводит областные, республиканские и с международным участием конференции, семинары.

Лариса Васильевна является президентом Иркутского филиала Ассоциации ревматологов России (с 2004 г.); президентом Иркутского филиала Российской ассоциации по остеопорозу; вице-президент Ассоциации терапевтов Иркутской области (АТИО) и руководителем секции врачей общей практики (семейных врачей); членом правления Российской ассоциации по остеопорозу; членом Правления Ассоциации ревматологов России; членом Международной ассоциации по остеопорозу; Общества специалистов по сердечной недостаточности и Общества специалистов по менопаузе, Российской ассоциации врачей общей практики (семейных врачей). Входит в Совет экспертов по ревматологии и остеопорозу. Является членом редколлегии журнала «Остеопороз и остеопатии», «Научно-практическая ревматология», «Общая врачебная практика».

Л.В. Меньшикова отмечена почетными званиями, знаком «Отличнику здравоохранения», грамотами губернатора Иркутской области и мэра г. Иркутска, главного управления здравоохранения Иркутской области.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», администрация Иркутского государственного института усовершенствования врачей, коллектив кафедры семейной медицины, Ассоциация ревматологов России, коллеги и ученики искренне поздравляют профессора Л.В. Меньшикову со славным юбилеем, желают ей новых творческих свершений, счастья и здоровья!

Доцент А.Н. Калягин

MENSHIKOVA LARISA VASILIEVNA
(to the 50-th anniversary since birthday)