Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

Москва
«ПЛАНЕТА»

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)
А437

Под редакцией
доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:
Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;
Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:
А.В. Александров, доктор медицинских наук;
С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;
Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;
А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь *С.В. Попов*

А437 **Актуальные проблемы современной ревматологии**: сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора И.А. Зборовской – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57
УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

ISBN 978-5-907192-54-6

© Коллектив авторов, 2019
© Оформление, ООО «Планета», 2019

УДК: 616.72-002.772:159.9:61

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИВНОЙ И ТРЕВОЖНОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Александров А.В.[1,2], Никитина Н.В.[1], Александров В.А.[1,2], Шилова Л.Н.[2], Алехина И.Ю.[3], Александрова Н.В.[1], Зборовская И.А.[1,2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

[3] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Депрессивные состояния часто сопровождают течение ревматоидного артрита (РА), находясь в прямой зависимости от активности заболевания. Витамин D опосредовано участвует и в воспалительных процессах в суставе, и в центральной сенсибилизации, которая провоцирует хроническую боль и психологические расстройства у пациентов с РА. Важно своевременно диагностировать у больных РА как недостаточность витамина D, так и развитие депрессивных расстройств, ведь боль и депрессия взаимно усугубляют друг друга. Восстановление нормального уровня 25(OH)D у больных РА способно положительно влиять на уменьшение выраженности депрессии и болевого синдрома.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, витамин D, депрессия, дефицит витамина D

EFFECT OF VITAMIN D ON THE ANXIETY AND DEPRESSIVE SYMPTOMATICS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aleksandrov A.V.[1,2], Nikitina N.V.[1], Aleksandrov V.A.[1,2], Shilova L.N.[2], Alekhina I.Y.[3], Aleksandrova N.V.[1], Zborovskaya I.A.[1,2]

[1] FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

[2] *FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia;*
[3] *FSBEI HE «Stavropol State Medical University» MOH Russia, Stavropol, Russia*

Rheumatoid arthritis (RA) is often associated with depressive states and depending on the activity of the disease. Vitamin D is indirectly involved in inflammatory processes in joints and in central sensitization, which provokes chronical pain and psychological disorders in patients with RA. It is important to timely diagnose both RA vitamin D deficiency and the development of depressive disorders in patients with RA, because pain and depression aggravate each other. Restoration of the normal level of 25 (OH) D in RA patients can positively affect the reduction of the severity of depression and pain.

Keywords: rheumatoid arthritis, vitamin D, depression, vitamin D deficiency

Введение/цель

Витамин D давно известен своей важной ролью в регулировании уровня кальция и фосфора в организме, играя жизненно важную роль в формировании и поддержании крепких и здоровых костей. Основным метаболитом витамина D, присутствующим в крови человека, является 25(OH)D в виде двух основных форм: холекальциферол (витамин D_3) и эргокальциферол (витамин D_2). В последние годы витамин D выступает в качестве показателя общего состояния здоровья, так как была установлена связь дефицита витамина D не только с метаболизмом костной ткани, сердечно-сосудистыми и аутоиммунными заболеваниями, диабетом, но и показателями психического здоровья. Депрессивные состояния часто сопровождают течение ревматоидного артрита (РА), находясь в прямой зависимости от активности заболевания [12]. У пациентов с РА наблюдается высокая распространенность депрессии и тревоги [1], а также их связь с низким уровень сывороточного 25(OH)D_3 [11].

Цель исследования – изучить зависимость депрессивных расстройств у больных РА от наличия витамина D в сыворотке крови.

Материал и методы

Под наблюдением находились 88 женщин (средний возраст – 54,2±12,0 года, длительность заболевания – 9,0[3,5;16,0] лет) с достоверным диагнозом РА. Преобладали пациентки с умеренной активностью заболевания (68,2%), серопозитивные по антителам к циклическому цитрулли-

нированному пептиду (54,5%). Повышенные титры ревматоидного фактора выявлены у 36,4%. Для определения активности заболевания использовали индекс DAS28.

Основным методом оценки наличия депрессивных симптомов у больных РА являлся подсчет результатов заполнения опросника депрессивности Бека (BAI) с оценкой полученных результатов в баллах (≤ 9 – отсутствие депрессии, 10-15 – легкая депрессия, 16-19 – умеренная, 20-29 – выраженная, 30-63 – тяжёлая депрессия). Для определения уровня тревожности была использована шкала самооценки Spielberger (в адаптации Ю.Л.Ханина), позволяющая разграничивать тревожность как постоянную черту характера от тревоги как временного состояния. Кроме того, проводили оценку уровня тревоги и депрессии по шкале HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) с интерпретацией результатов в соответствии с оригинальной версией: субклиническая тревога/депрессия – суммарный показатель от 8 до 10 баллов; клинически выраженная тревога/депрессия – суммарный показатель > 10 баллов [14].

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных РА измеряли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы «25-OH-Vitamin D Total» (EIA-5396; DRG, Германия) и выражали в нмоль/л: <25 нмоль/л – дефицит, 25-74 – недостаточность, 75-250 – достаточный уровень. Комплекс дополнительных лабораторных исследований включал определение уровня паратгормона, креатинина, кальция, фосфора крови и магния (для исключения состояний, связанных с патологией почек и дефицитом магния).

Для статистического анализа использовали программу «STATISTICA 6.0 for Windows» с предварительным анализом на нормальность распределения количественных признаков: для величин с нормальным распределением показатели представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD); для величин, закон распределения которых отличался от нормального, – медиана и интерквантильный интервал (Me [P25:P75]).

Результаты/обсуждение

Результаты психологического исследования с помощью шкалы Бека позволили определить наличие депрессии у 66% больных РА (рис. 1).

Рисунок 1. Распространенность депрессии у больных РА (шкала BAI)

При использовании шкалы HADS тревожно-депрессивные расстройства у больных РА были выявлены у 36 больных (45,6%) (в 27,3% случаев определялась субклинически выраженная депрессия, в 10,2% случаях – клинически выраженная депрессия; в 21,6% случаев – субклинически выраженная тревога, в 7,9% случаев – клинически выраженная тревога), что подтверждает данные о высокой распространенности депрессивной и тревожной симптоматики среди больных РА.

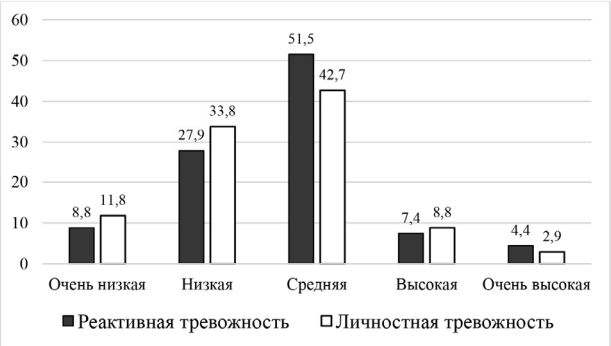

Рисунок 2. Распространенность тревожных расстройств у больных РА (шкала Spielberger-Ханина); по оси X – количество пациентов, в %; по оси Y – степень выраженности тревожности

Уровень тревожности может рассматриваться и как эмоциональная нестабильность, и как самостоятельная черта. Тревожность сопряжена с возбуждением нервной системы, что проявляется в изменении физиологического состояния и оценки ситуации как угрожающей [4].

Результаты нашего исследования демонстрируют преобладание пациентов со средним уровнем как реактивной, так и личностной тревожности (рис. 2), причем очень низкий, низкий и высокий уровни тревожности больше реализовывались за счет личностного компонента. Преобладание личностной тревожности по сравнению с реактивной тревожностью у больных РА можно объяснить как неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией и отчетливым ощущением психологического дискомфорта, так и тревожной оценкой перспективы, что характерно для пациентов с данной патологией.

Не было обнаружено статистически значимых корреляционных связей между «тревожностью» и «депрессией» (при исследовании различных шкал), что вписывается в концепцию «различия данных феноменов» [6]. Однако снижение уровня депрессии в группах со средней и низкой тревожностью, описанное Корниенко Д.С. и соавт., позволяет полагать наличие определенных связей между «тревожностью» и «депрессией» [3].

Среднее значение показателей 25(OH)D у больных РА, включенных в исследование, составило 50,04 ± 17,49 нмоль/л, причем у подавляющего большинства пациентов (89,8%) наблюдался недостаточный уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Примерно у равного количества больных РА был установлен как достаточный уровень (4,5%), так и дефицит витамина D (5,7%).

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных РА не отличался от показателей в группах больных с различной степенью выраженности тревожных расстройств ($p>0,05$). Была обнаружена тенденция к снижению уровня 25(OH)D при сравнении групп пациентов со средней и очень низкой реактивной тревожностью ($p=0,604$), групп пациентов с высокой и низкой личностной тревожностью ($p=0,748$).

У больных РА с отсутствием признаков депрессии уровень 25(OH)D показывал максимальные значения (табл.2) и достоверно (Mann-WhitneyUTest) отличался от показателей в группах больных с выраженной ($Z=2,20$, $p=0,028$) и тяжелой депрессией ($Z=3,49$, $p<0,001$); но не было вы-

явлено различий с группами пациентов с легкой и умеренной депрессией (p>0,05). Достоверные различия в содержании 25(OH)D были обнаружены также у пациентов с легкой и тяжелой (Z=3,02, p=0,003), умеренной и тяжелой (Z=2,42, p=0,02) депрессией.

Таблица 2

Показатели 25(OH)D в зависимости от выраженности депрессии у больных РА

Показатели	Степень выраженности депрессии				
	Отсутствие депрессии (n=30)	Легкая депрессия (n=23)	Умеренная депрессия (n=17)	Выраженная депрессия (n=10)	Тяжелая депрессия (n=8)
25(OH)D (нмоль/л)	58,26 ± 20,30	49,76 ± 12,18	48,73 ± 15,24	43,40 ± 12,52	31,13 ± 11,39

Между уровнем 25(OH)D и выраженностью депрессии была установлена (коэффициент корреляции Спирмена) отрицательная корреляционная связь средней силы (r= -0,38, n=88, p<0,05). Также выявлена положительная связь 25(OH)D с уровнями СОЭ (r= 0,29, n=73, p<0,05) и кальция в крови (r= 0,37, n=81, p<0,05). Отрицательная корреляционная связь слабой силы отмечена между уровнем депрессии и уровнем образования (r= -0,21, n=88, p<0,05), содержанием глюкозы в крови (r= -0,215, n=87, p<0,05), а положительная корреляционная связь – с патологическими изменениями в щитовидной железе (r= 0,21, n=88, p<0,05), приемом кортикостероидных гормонов (r= 0,22, n=88, p<0,05) и их дозой (r= 0,26, n=80, p<0,05), а также количеством болезненных суставов (r= 0,25, n=88, p<0,05) у больных РА.

В повседневной клинической практике крайне важно своевременно диагностировать у больных РА как недостаточность витамина D и связанные с ней остеопоротические и анальгетические проявления [2], так и развитие депрессивных расстройств, ведь боль и депрессия взаимно усугубляют друг друга. Вероятно, витамин D опосредовано участвует и в воспалительных процессах в суставе, и в центральной сенсибилизации, которая

провоцирует хроническую боль и психологические расстройства у пациентов с РА [7].

Витамин D оказывает нейропротекторное действие на функцию мозга. Дефицит витамина D также приводит к нарушению нейрональной регуляции кальция и нейромедиаторов, снижая антиоксидантную активность и оказывая негативное влияние на некоторые нейротрофические факторы и процесс иммуномодуляции [15]. Появляется все больше данных о влиянии дефицита витамина D как фактора, способствующего развитию различных центральных или периферических неврологических заболеваний, особенно подчеркивается роль витамина D как защитного и/или прогностического фактора в возникновении и развитии таких неврологических состояний [8, 10].

Снижение качества жизни и развитие депрессии ассоциируются с низким уровнем витамина D у 56,3% в общей популяции [13], а недостаток витамина D связан с мышечно-скелетными болями у 83,8% пациентов с депрессией и тревогой, причем медикаментозная терапия, направленная на коррекцию недостаточности 25(OH)D, способна значительно улучшить физическое и психическое состояние таких пациентов [5]. Добавление витамина D к основной терапии хорошо переносится больными РА и может улучшить психологические показатели через регуляцию синтеза нейромедиаторов, нейрональную кальциевую регуляцию, иммуномодуляцию, повышение фактора роста нервов и антиоксидантные свойства, за счет уменьшения выраженности депрессии [9].

Выводы/заключение

При проведении индивидуальной оценки и выборе тактики лечении пациентов с РА следует обращать особое внимание на улучшение метаболических и психологических параметров, так как восстановление нормального уровня 25(OH)D способно положительно влиять на уменьшение выраженности депрессии и болевого синдрома.

Список литературы

1. Александров А.В., Ненашева Н.В., Дегтярев В.К., Александрова Н.В., Мозговая Е.Э., Александров В.А., Никитин М.В. Динамика отдельных параметров психологического статуса больных ревматоидным артритом и

остеоартрозом под влиянием общей магнитотерапии // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6; URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=25595 (дата обращения: 16.04.2019).

2. Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) // РМЖ. – 2017. – №1. – С. 53-56.

3. Корниенко Д.С., Козлов А.И., Отавина М.Л. Характеристики психологического благополучия, депрессии и гормональной стрессовой реакции в связи с уровнем тревожности // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4.; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9733 (дата обращения: 08.06.2019).

4. Либин А.В. Дифференциальная психология: на пересечении европейских, российских и американских традиций. – 2-е изд. – М.: Смысл; PerSe, 2000.

5. Abdul-Razzak K.K,. Almanasrah S.O., Obeidat B.A. Vitamin D is a potential antidepressant in psychiatric outpatients. Int J Clin Pharmacol Ther. 2018 Dec;56(12):585-596. doi: 10.5414/CP203309.

6. Endler N.S., Cox B.J., Parker J. A., Bagby M.R. Self-Reports of Depression and State-Trait Anxiety: Evidence for Differential Assessment // Journal of Personality and Social Psychology. – 1992. – Vol. 63, No. 5. – P. 832-838.

7. Harth M., Nielson W.R. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. Expert Rev Clin Immunol. 2019 Jan 23. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675.

8. Máčová L., Bičíková M., Ostatníková D., Hill M., Stárka L. Vitamin D, Neurosteroids and Autism // Physiol. Res., 2017; 66 (Suppl. 3): S333-S340.

9. Marsh W.K., Penny J.L., Rothschild A.J. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. J Psychiatr Res. 2017 Dec;95:48-53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.021.

10. Mpandzou G., Aït Ben Haddou E., Regragui W., Benomar A., Yahyaoui M.Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review //Rev Neurol (Paris). 2016 Feb;172(2):109-22. doi: 10.1016/j.neurol.2015.11.005.

11. Pu D, Luo J, Wang Y. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. Clin Rheumatol. 2018 Jan;37(1):179-184. doi: 10.1007/s10067-017-3874-4.

12. Santos E.F., Duarte C.M., Ferreira R.O. Multifactorial explanatory model of depression in patients with rheumatoid arthritis: a structural equation approach. Clin Exp Rheumatol. 2018, Nov 12.

13. Srivastava S., Bhatia M.S., Gautam P. Hydroxyvitamin D levels, quality of life, and disability in long-standing patients of somatization. Ind Psychiatry J. 2018 Jan-Jun;27(1):87-91. doi: 10.4103/ipj.ipj_73_17. 25

14. ZigmondA.S., SnaithR.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiat. Scand. – 1983. – №6. – P.361-370.

15. Zhang H.L., Wu J. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. Neurosci Bull. 2010;26(6):445-54.

УДК: 616.72-002.772: 616.124.2: 616-079.1: 616-097

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С НАЛИЧИЕМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ

Александров А.В.[1,2], Никитина Н.В.[1], Александрова Н.В.[1], Зборовская И.А.[1,2], Трубенко Ю.А.[2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;
[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Ранним предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите (РА) является наличие диастолической сердечной недостаточности. Выявлена связь повышенного уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови больных РА с развитием диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). Ультразвуковые признаки субклинического поражения миокарда с развитием ДДЛЖ у больных РА с наличием АЦЦП характеризуется ухудшением фракции выброса, главным образом, за счет снижения релаксации левого желудочка. При наличии АЦЦП в сыворотке крови больным РА необходимо проводить скрининг ДДЛЖ с использованием эхокардиографии для последующей коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, дисфункции левого желудочка

PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS OF DIASTOLIC FORM OF CARDIAC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH ANTI-CCP POSITIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

Aleksandrov A.V.[1,2], Nikitina N.V.[1], Aleksandrova N.V.[1], Zborovskaya I.A.[1,2], Trubenko Y.A.[2]

[1] FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;
[2] FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

The presence of diastolic cardiac failure is an early predictor of the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis (RA). An association of increased levels of antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) in the serum of RA patients with the development of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) was revealed. Ultrasonic signs of subclinical myocardial damage with the development of LVDD in RA patients with the presence of ACCP are characterized by a decrement of ejection fraction, mainly due to a decrease in relaxation of left ventricular relaxation. In case of ACCP presence in the serum, RA patients should be screened with LVDD using echocardiography for subsequent correction of cardiovascular risk factors.

Keywords: rheumatoid arthritis, antibodies to cyclic citrullinated peptide, left ventricular dysfunction

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) является независимым фактором риска множества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Диастолическая сердечная недостаточность является ранним предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, развиваясь на фоне сбоя иммунных механизмов, способствующего повреждению миокарда и развитию фиброза. Решающую роль в оценке дисфункции левого желудочка в последнее время приобретают визуализирующие методы диагностики, и в первую очередь эхокардиография (ЭХО-КГ) – ведущий неинвазивный метод оценки дисфункции левого желудочка.

Ранее было доказано, что антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) связаны с более высокой частотой внесуставных проявлений и худшими исходами, а также с патогенезом сердечно-сосудистой недостаточности [2, 3] и развитием диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) [5, 8] при РА. Наряду с этим было отмечено, что желудочковая дисфункция связана с более длительной продолжительностью заболевания и повышенными серологическими маркерами ревматоидного артрита [4]. В исследовании ArnabB. И соавт. отмечена важная роль АЦЦП в дисфункции миокарда, развивающейся на фоне активного воспалительного процесса, причем как атеросклеротическое поражение сосудов, так и сердечные аномалии, включая перикардиальное, миокардиальное и эндокардиальное поражение, были выше в группе пациентов РА, серопозитивных по данным антителам [1].

Цель исследования – определить частоту ДДЛЖ у больных ревматоидным артритом с наличием АЦЦП в сыворотке крови.

Материал и методы

Под наблюдением находились 68 человек (12% мужчин, 88% женщин) с достоверным (критерии ACR/EULAR, 2010) диагнозом РА (средний возраст – 42±4,5 года, длительность заболевания – 7±2,8 лет). Преобладали пациенты с развернутой стадией заболевания (48,5%), средней активностью (индекс DAS28=3,2-5,1) патологического процесса (85,3%), со второй рентгенологической стадией (47,1%), функциональным классом II (76,5%),серопозитивные по IgM-ревматоидному фактору (80,1%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (83,8%).

Всем пациентам была выполнена ЭХОКГ на ультразвуковой диагностической системе Accuvix V10 (Samsung Medison). О нарушении процессов активного расслабления миокарда ЛЖ судили по нарастанию IVRT (isovolumic relaxation time; время изоволюмического расслабления) (норма 70-100 мс), соотношению E/A (максимальная скорость раннего пика E / максимальная скорость предсердной систолы A) (норма 0,8-2,0) и DT (deceleration time; время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ) (норма 170-210 мс). В качестве основного критерия ДДЛЖ использовали величину соотношения E/A, характеризующего структуру диастолического наполнения.

Учитывая, что наличие артериальной гипертензии, гипертонической болезни, заболевания почек, прием гипотензивных препаратов могут непосредственно влиять на ремоделирование ЛЖ, пациенты с подобными проявлениями были исключены из исследования. Определение АЦЦП в сыворотке крови проводилось с помощью ELISA-теста (тест-система «Anti-CCPhs», ORG 601, OrgentecDiagnostikaGmbH, Германия) (норма до 20 Ед/мл).

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программы «Statistica 10.0». Нормальность распределения полученных выборок осуществлялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Далее, в зависимости от нормальности распределения признака, использовали методы параметрической или не параметрической статистики. За уровень значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Хроническое воспалительное состояние лежит в основе сердечно-сосудистых заболеваний, а высокий уровень АЦЦП непосредственно связан с риском развития сердечно-сосудистых нарушений при РА [6]. Нами была выявлена положительная корреляционная связь между АЦЦП и активностью заболевания по DAS28-СРБ (Pearsonr=0,48), а также между повышенными титрами АЦЦП и поражением сердечно-сосудистой системы (Spearmanr = 0,673).

У 57 (83,8%) больных РА уровень АЦЦП превышал норму (> 20 Ед/мл), причем у 61,8% (42 человека) – более чем в 3 раза от нормальных величин (рис. 1).

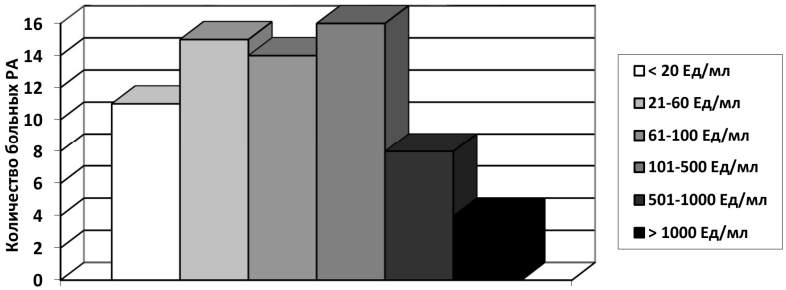

Рисунок 1. Уровень АЦЦП у больных ревматоидным артритом

Наличие ДДЛЖ по 1 типу (замедление релаксации; E/A = 0,7–0,9; DT увеличено) зафиксировано у 29 (42,7%) больных РА. Обнаружено, что IVRT коррелирует с титром АЦЦП (Pearson r = 0,39, p = 0,014) и индексом DAS28-СРБ (Pearson r = 0,22, p = 0,04), но не с индексом DAS28-СОЭ (p > 0,05). Подобные результаты были получены Marasovic-Krstulovic D. и соавт., которые отметили значительную корреляцию АЦЦП с IVRT, в то время как соотношение ранней и поздней трансмитральной волны (отношение E / A) независимо коррелировало с возрастом и DAS28-СРБ [6]. Роль АЦЦП как независимого предиктора соотношения E/A и значительная отрицательная корреляция АЦЦП с IVRT продемонстрирована в работе SharmaA. и соавт. [7].

У больных РА, достоверно позитивных по АЦЦП (> 65 Ед/мл), ДДЛЖ диагностировалась в 52,4% случаев (у 22 человек), а при отсутствии диагностически значимых титров АЦЦП (20-65 Ед/мл) – в 13,3% (у 2 человек). У больных РА с отсутствием АЦЦП в сыворотке крови (< 20 Ед/мл) ДДЛЖ наблюдалась в 45,5% случаев (у 5 человек).

При сравнении групп больных с высоким содержанием АЦЦП в сыворотке крови (> 65 Ед/мл) с остальными пациентами с РА (< 65 Ед/мл) были выявлены статистически достоверные различия по наличию ДДЛЖ (p=0,0196) (табл. 1). В подгруппе больных РА с достоверно повышенным содержанием АЦЦП (при значениях > 65 ед/мл) наблюдалось более выраженное нарастание IVRT (p=0,026) и снижение E/A (p=0,047).

Таблица 1

Показатели ДДЛЖ в группах больных РА с различным содержанием АЦЦП

ЭХО-КГ показатели ДДЛЖ, M±SD	Пациенты РА с различным уровнем АЦЦП		*P*
	< 65 Ед/мл (n=26)	> 65 Ед/мл (n=42)	
IVRT, мс	79,6 ± 28,4	93,8 ± 22,7	0,026
E/A, ед.	0,81 ± 0,141	0,75 ± 0,103	0,047
DT, мс	188,4 ± 42,4	205,5 ± 29,2	0,053

Поддержание гемодинамики на необходимом уровне у данной группы пациентов осуществляется, по-видимому, за счет компенсаторных механизмов перестройки деятельности сердца с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ и появлением признаков диастолической дисфункции, выражающихся, в первую очередь, в уменьшении E/A за счет более выраженного уменьшения скорости потока периода раннего наполнения (E).

Наряду с этим нами была установлена обратная зависимость величины E/A (r = – 0,41, p = 0,009) и прямая зависимость величины IVRT (r = 0,33, p = 0,026) с возрастом пациентов.

Выводы/заключение

По ультразвуковым признакам субклиническое поражение миокарда с изменением трансмитрального потока и развитием ДДЛЖ у больных РА характеризуется ухудшением фракции выброса, главным образом, за счет снижения релаксации левого желудочка. У больных РА с высоким содержанием АЦЦП необходимо проводить скрининг ДДЛЖ для последующей коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с применением медикаментозных средств для уменьшения гипертрофии миокарда ЛЖ.

Список литературы

1. Arnab B., Biswadip G., Arindam P., Shyamash M., Anirban G., Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? J Cardiovasc Dis Res. 2013 Jun; 4(2):102-6. doi: 10.1016/j.jcdr.2012.09.003.
2. Berendsen MLT, van Maaren MC, Arts EEA. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception Cohort Study. J Rheumatol. 2017;44(9):1325-1330. doi: 10.3899/jrheum.160670.
3. Fedele A.L., Petricca L., Tolusso B. Interleukin-6 and IgA-rheumatoid factor are crucial for baseline erosiveness, and anti-citrullinated peptide antibodies for radiographic progression in early rheumatoid arthritis treated according to a treat-to-target strategy. Scand J Rheumatol. 2018;47(5):351-359. doi: 10.1080/03009742.2017.1416668
4. Garza-García C., Rocío S.S., Orea-Tejeda A., Castillo-Martínez L., Eduardo C., López-Campos J.L., Keirns-Davis C. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. ISRN Cardiol. 2013 Dec 3;2013:635439. doi: 10.1155/2013/635439.
5. Hejblum BP, Cui J, Lahey LJ. Association Between Anti-Citrullinated Fibrinogen Antibodies and Coronary Artery Disease in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(7):1113-1117. doi: 10.1002/acr.23444

6. Marasovic-Krstulovic D., Martinovic-Kaliterna D., Fabijanic D., Morovic-Vergles J. Are the anti-cyclic citrullinated peptide antibodies independent predictors of myocardial involvement in patients with active rheumatoid arthritis? Rheumatology (Oxford). 2011 Aug;50(8):1505-12. doi: 10.1093/rheumatology/ker121.

7. Sharma A., Kaushik R., Kaushik R.M., Kakkar R. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis – a case-control study. Mod Rheumatol. 2015 Jul; 25(4):552-7. doi: 10.3109/14397595.2014.998404.

8. Twigg S, Nikiphorou E, Nam JL Comorbidities in Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positive At-Risk Individuals Do Not Differ from Those Patients with Early Inflammatory Arthritis. Front Med (Lausanne). 2018 Feb 19;5:35. doi: 10.3389/fmed.2018.00035.

УДК616.72-002-031.13

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

АхвердянЮ.Р.[1], Сивордова Л.Е.[1], Полякова Ю.В.[1], Заводовский Б.В.[1, 2], Папичев Е.В.[1], Павловская В.Н. [2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель исследования: изучить уровень маркеров костного метаболизма у пациентов с ОП на фоне РА.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 115 женщин с достоверным диагнозом РА. Из биохимических показателей костного формирования были исследованы остеокальцин и щелочная фосфатаза, из маркеров костной резорбции – Crosslaps мочи в пересчете на креатинин и тартратрезистентную кислую фосфатазу. Минеральная плотность костной ткани измерялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбционной остеоденситометрии.

Результаты. У больных РА, осложненным ОП, достоверно были повышены маркеры костной резорбции (Crosslaps в моче в пересчете на креатинин, кислая фосфатаза). Маркеры костного формирования были в пределах нормы.

Выводы. У больных РА, имеющих ОП, повышена активность остеокластов, при нормальной активности остеобластов. Можно сделать вывод о том, что ОП при РА протекает в основном с повышением костной резорбции.

Ключевые слова: остеопороз, ревматоидный артрит, маркеры костного метаболизма.

BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE REMODELING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Akhverdyan Y.[1], Seewordova L.[1] ,Polyakova Y.[1], Zavodovsky B.[1], Papichev E.[1], Pavlovskaya V.[2]

[1] FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

[2] FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

Objective: to study the level of markers of bone metabolism in patients with OP on the background of RA.

Materials and methods. Under our supervision there were 115 women with a reliable diagnosis of RA. Osteocalcin and alkaline phosphatase were examined from the biochemical parameters of bone formation, and urine cross laps in terms of creatinine and tartrate-resistant acid phosphatase were examined from bone resorption markers. The bone mineral density was measured by the method of dual-energy X-ray absorption osteodensitometry.

The results. Markers of bone resorption (Cross laps in urine in terms of creatinine, acidic phosphatase) were significantly increased in patients with RA, complicated by OP. Markers of bone formation were within normal limits.

Conclusions. In RA patients with OP, osteoclast activity is increased, with normal osteoblast activity. It can be concluded that OP in RA occurs mainly with increased bone resorption.

Keywords: osteoporosis, rheumatoid arthritis, markers of bone metabolism.

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита [1]. Характерной особенностью воспалительного процесса при РА является пролиферация синовиальной мембраны, приводящая в итоге к разрушению хряща и деструкции подлежащей костной ткани.

При РА артрите околосуставной остеопороз (ОП) костей пораженных суставов является общеизвестным фактом, также доказано, что при РА частота системного ОП гораздо выше, чем в популяции в целом. Патогенез формирования ОП при РА имеет ряд особенностей. В основе развития воспалительного процесса при РА и прогрессирования ОП есть общие механизмы, связанные с дисбалансом образования воспалительных и антивоспалительных цитокинов [3].

Остается не ясным вопрос, может ли РА самостоятельно вызвать общее метаболическое поражение костей за счет изменения иммунологического статуса или происходит декальцинация скелета как следствие лечения кортикостероидами [2, 4, 5].

Для уточнения патогенеза ОП при РА были изучены биохимические маркеры костного метаболизма.

Цель исследования: изучить уровень маркеров костного метаболизма у пациентов с ОП на фоне РА.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 115 женщин с достоверным диагнозом РА. Диагноз был установлен на основании клинической классификации, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology). Средняя длительность заболевания составила 6,56±0,88 лет. В группе больных, находившихся под нашим наблюдением, суставная форма РА верифицирована у 89 пациентов (77,4%), суставно-висцеральная – у 26 (22,6%). Из внесуставных проявлений РА у пациентов с суставно-висцеральной формой диагностировано: поражение кожи у 5 (19,2%); центральной нервной системы у 8 (30,7%); сердца у 4 (15,4%); миозит – у 6 (23%), лимфаденопатия – у 12 (46,1%); цитопенический синдром у 20 (76,9%); гипертермия выше 37,5°С у 3 больных (11,5%).

Минеральная плотность костной ткани измерялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбционной остеоденситометрии (LUNARXP, США) по стандартной программе.

Из биохимических показателей костного формирования были исследованы остеокальцин и щелочная фосфатаза. Остеокальцин является наиболее специфическим маркеров остеобластической активности. Щелочная фосфатаза также является маркером костного обмена и коррелирует с уровнем формирования костной ткани. Определение щелочной фосфатазы производилось биохимическим методом с помощью набора Lachema.

Из маркеров костной резорбции мы исследовали Crosslaps мочи в пересчете на креатинин и тартратрезистентную кислую фосфатазу. Кислая фосфатаза является лизосомальным ферментом, отражающим активность остеокластов. Специфическая последовательность коллагена I типа в моче определялась методом ИФА с использованием комерческих наборов CrossLapsELISAKit (Osteometer, Дания). Определение кислой фосфатазы проводилось биохимическим методом с помощью наборов Ольвекс Диагностикум.

Результаты/обсуждение

Результаты исследования показателей костного формирования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, у больных РА, осложненным ОП, достоверно были повышены маркеры костной резорбции (Crosslaps в моче в пересчете

на креатинин, кислая фосфатаза). Маркеры костного формирования были в пределах нормы.

Таблица 1

Биохимические показатели костного ремоделирования у больных РА

Клинико-лабораторные показатели	Остеопения и остеопороз n=70	Нормальная МПКТ n=45	Достоверность t, p
Остеокальцин крови (норма 8,8-37,6 нг/мл)	10,44 ± 2,1	12,14 ± 2,2	t=1,38 p>0,05
Crosslaps мочи (норма 49-460 мкг/млмоль креатинина)	542,6 ± 16,4	92,9 ± 17,6	t =18,71 p<0,001
Кислая фосфатаза (норма 67-167 нмоль/с×л)	189,6 ± 17,3	113,2 ± 14,6	t=3,35 p<0,001
Щелочная фосфатаза (норма 0,90-2,3 мккат/л)	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	t=0,35 p>0,05

Выводы/заключение

Костный обмен складывается из сочетания двух разнонаправленных процессов – резорбции старой кости, осуществляемой остеокластами, и формирования новой кости, осуществляемой остеобластами. Эти процессы регулируются различными гормональными, гуморальными и тканевыми факторами, в норме тесно связаны между собой и составляют основу постоянного и динамического обновления (ремоделирования) кости. Нарушение баланса между процессами ремоделирования кости в сторону преобладания резорбции приводит к постепенному уменьшению костной массы и развитию ОП, а ускорение костного обмена с преимущественной активацией резорбции – к быстрым потерям костной массы [6].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных РА, имеющих ОП, повышена активность остеокластов, при нормальной активности остеобластов. Таким образом, ОП при РА протекает в основном с повышением костной резорбции.

Список литературы

1. Ревматология: национальное руководство / под ред.: Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.

2. Bijsma JWJ, Straub RH, Masi AT, et al. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic disease // Trends Immunol 2002; 23: 59–61

3. Deodhar A A, Brabyn J, Pande I et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker // Annals of the Rheumatic Diseases 2003. – Vol. 62. – P. 767-770.

4. Forsblad d'Elia H., Larsen A., Waltbrand E. et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis // Ann.Rheum.Dis. — 2003; 62: 617—623.

5. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years // Arthritis Rheum. 2002. – Vol. 46. – No.7. – P. 1720-1728.

6. Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T. et al.Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid // Arthritis Register Ann. Rheum. Dis. — 2002; 61(12): 1085—1089.

УДК616.72-002-031.13

КОНЦЕНТРАЦИЯ АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ахвердян Ю.Р.[1], Полякова Ю.В.[1], Заводовский Б.В.[1], Сивордова Л.Е.[1], Папичев Е.В.[1], Чернов А.С.[2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

При обследовании 55 больных с ревматоидным артритом (РА) на фоне неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) выявлен низкий уровень адипонектина в сыворотке крови у 25,4% больных. Для больных, имеющих низкий уровень адипонектина, характерен следующий симптомокомплекс: более высокая степень активности по DAS28 (II-III степень активности), высокий уровень антител к цитруллиновому виментину, развернутая и поздняя стадии заболевания, большая рентгенологическая стадия. Пациенты группы с низким уровнем адипонектина в сыворотке крови имеют достоверно более высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка.

Ключевые слова: адипонектин, ревматоидный артрит, неалкогольная жировая болезнь печени.

ADIPONECTIN CONCENTRATION IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BACKGROUND OF THE NON-ALCOHOLIC FATIAL LIVER DISEASE DEPENDING ON THE CLINICAL AND LABORATORY OPTION OF THE DISEASE

Akhverdyan Y.[1], Polyakova Y.[1], Zavodovsky B.[1], Seewordova L.[1], Papichev E.[1], Chernov A.S.[2]

[1] FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

[2] FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

We examined 55 patients with rheumatoid arthritis (RA) on the background of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), low serum adiponectin level was detected in 25.4% of patients. For patients with a low level of adiponectin, the following symptom complex is characteristic: a higher degree of activity according to DAS28 (II-III degree of activity), a high level of antibodies to citrulline vimentin, advanced and late stages of the disease, a large X-ray stage. Patients in the serum with low levels of adiponectin have significantly higher rates of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein.

Keywords: adiponectin, rheumatoid arthritis, non-alcoholic fatty liver disease.

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, поражающим от 1 до 2 % населения [2]. Высокая социально-экономическая значимость РА связана с быстрой инвалидизацией пациентов [4]. В последнее время в литературе появились данные об участии в патогенезе ревматических заболеваний жировой ткани [1]. Последняя является источником синтеза биологически активных веществ – адипокинов, оказывающих влияние на формирование костной ткани, ангиогенез, метаболизм хондроцитов, а также принимающих непосредственное участие в процессе воспаления. [6]. Адипокины и, прежде всего, адипонектин функционально связаны с цитокинами в процессах индуцирования циклооксигеназы. Уже доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов в патогенезе РА [7]. Можно предположить, что адипонектин может принимать участие в развитии воспаления в суставах и в прогрессировании суставного заболевания.

Известно, что при увеличении массы тела нарушается нормальный метаболизм липидов, а также изменяется концентрация липидов тканях. В ряде случаев, это приводит к развитию метаболического синдрома (МС).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [3] – хроническое заболевание, объединяющее спектр клинико-морфологических изменений в печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз) у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь. У 90 % пациентов с НАЖБП выявляется не менее одного компонента метаболического синдрома (МС), у 30 % — все составляющие МС. В настоящее время НАЖБП считается независимым фактором риска целого ряда сердечно-сосудистых заболева-

ний [5]. Известно, что наличие заболеваний печени часто является лимитирующим фактором, приводящим к вынужденной отмене (или замене) препаратов базисной или симптоматической терапии у пациентов с РА.

Таким образом, изучение клинико-патогенетического значения адипонектина у пациентов с РА на фоне НАЖБП представляется актуальной задачей.

Цель исследования: изучить клинико-патогенетическое значение определения уровня адипонектина в сыворотке крови больных РА на фоне НАЖБП.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 55 пациентов с достоверным диагнозом РА на фоне НАЖБП. Контрольную группу составили 45 практически здоровых лиц. Больные РА были в возрасте от 44 до 68 лет, из которых 35 женщин (63,6%) и 20 мужчин (36,4%). Средний возраст женщин с РА составил 50,3±3,6 лет, мужчин – 51,5±4,2 лет и был сопоставим с группой здоровых лиц ($t=0,54$, $p>0,05$; $t=0,29$, $p>0,05$ соответственно). Контрольная группа состояла из 25 женщин и 20 мужчин в возрасте от 26 до 58 лет, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений РА и МС.

Уровень адипонектина в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (BioVendor, cat № RD195023100). Определение С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с помощью наборов ООО «Хема-Медика» (Санкт-Петербург).

Результаты/обсуждение

Пониженный уровень адипонектина в сыворотке крови был обнаружен у 14 пациентов из 55, что составило 25,4% случаев, и было достоверно чаще, чем у здоровых лиц (4%, различия достоверны $p<0,001$). Средний уровень адипонектина у больных с РА составил 4,1±1,6 мкг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц (12,5±1,3 мкг/мл (M±m), различия достоверны $p<0,001$). Достоверных различий по уровню адипонектина в зависимости от пола у больных с РА мы не получили.

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня адипонектина все пациенты с РА были разделены нами на 2 группы: 1 группа (14 пациентов) с низким уровнем адипонетина в сыворотке крови (менее 0,8 мкг/мл), и 2 группа (41 пациент) – с нормальным уровнем адипонектина в сыворотке крови (более 0,8 мкг/мл). В этих 2 группах нами были изучены клинические проявления РА (таблица 1).

Таблица 1

Клинические проявления ревматоидного артрита в зависимости от уровня адипонектина в сыворотке крови

Клинические проявления	Кол-во больных, N	I группа (N=14) – с низким уровнем адипонектина	II группа (N=41) – с нормальным уровнем адипонектина	Достоверность (χ^2, P)
Серопозитивный Серонегативный	34 21	8 (57,1%) 6 (42,9%)	26 (63,4%) 15 (36,6%)	χ^2=0,17 P=0,67
Эрозивный Неэрозивный	38 17	11 (78,6%) 3 (21,4%)	27 (65,8%) 14 (34,2%)	χ^2=0,79 P=0,37
АЦЦВ позитивный АЦЦВ негативный	48 7	9 (64,3%) 5 (35,7%)	39 (95,1%) 2 (4,9%)	χ^2=8,93 P=0,003
Клиническая стадия: Развернутая стадия Поздняя стадия	 43 12	 8 (57,1%) 6 (42,9%)	 35 (85,4%) 6 (14,6%)	 χ^2=4,87 P=0,03
Активность болезни 1 (2,6<DAS28<3,2) 2 (DAS28 3,2 – 5,1) 3 (DAS28>5,2)	 9 42 4	 1 (7,1%) 10 (71,4%) 3 (21,5%)	 8 (19,5%) 32 (78,1%) 1 (2,4%)	χ^2=6,21 P=0,04

Рентгенологическая стадия				
St(I)	2	0 (0%)	2 (4,9%)	χ^2=10,35 P=0,01
St(II)	39	6 (42,9%)	33 (80,5%)	
St(III)	11	6 (42,9%)	5 (12,2%)	
St(IV)	3	2 (14,2%)	1 (2,4%)	
Функциональная недостаточность				
I	10	1 (7,1%)	9 (21,9%)	χ^2=10,10 P=0,006
II	42	10 (71,4%)	32 (78,1%)	
III	3	3 (21,5%)	0	
Продолжительность болезни				
От 1 года до 4 лет	18	1 (7,1%)	17 (41,5%)	χ^2=11,57 P=0,003
От 5 лет до 9 лет	30	8 (57,2%)	22 (53,6%)	
Более 10 лет	7	5 (35,7%)	2 (4,9%)	

Как видно из таблицы 1, пациенты I группы достоверно чаще имели следующий симптомокомплекс: более высокую степень активности по DAS28 (II-III степень активности), высокий уровень антител к цитруллиновому виментину (АЦЦВ), чаще встречалась поздняя стадия заболевания, большая рентгенологическая стадия РА, функциональная недостаточность суставов.

Известно, что при увеличении концентрации медиаторов воспаления происходит снижение уровня адипонектина в сыворотке крови [7]. Уровень адипонектина обратно коррелирует с концентрациями фактора некроза опухоли, интерлейкинов, СРБ. Поэтому, высокий уровень адипонектина при РА некоторые авторы рассматривают как защитный фактор. Нам представляется, что этим можно объяснить развитие у больных с низким

уровнем адипонектина более тяжелых форм заболевания с высокой активностью по DAS28.

В таблице 2 представлены данные об уровне СРБ, СОЭ в группах с низким и нормальным уровнем адипонектина в сыворотке крови.

Таблица 2

Взаимосвязь между лабораторными показателями, отражающими активность ревматоидного артрита и уровнем адипонектина в сыворотке крови больных РА

Лабораторные показатели	I группа (N=14) – с низким уровнем адипонектина	II группа (N=41) – с нормальным уровнем адипонектина	Достоверность (t, P)
Скорость оседания эритроцитов (M±m)	48,1±3,4	34,6±3,7	t=2,03 P<0,05
С-реактивный белок (M±m) (норма – менее 5,0 мг/л)	16,8±1,5	11,4±1,4	t=2,10 P<0,05

Из таблицы видно, что между I и II группами пациентов были достоверные различия по уровню СРБ, СОЭ, что косвенно подтверждает данные литературы о наличие у адипонектина противовоспалительных свойств.

Выводы/заключение

Таким образом, пониженный уровень адипонектина в сыворотке крови был обнаружен у 14 пациентов (25,4%). Низкий уровень адипонектина в сыворотке крови достоверно чаще имели пациенты с РА с более высокой степенью активности по DAS28 (II-III степень активности), серопозитивные по АЦЦВ, с поздней стадией заболевания, большей рентгенологической стадией, функциональной недостаточностью суставов.

Список литературы

1. Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В. , Кондратьева Л.В. [и др.] Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 4 (51). – с. 391-396.
2. Заболеваемость населения России в 2010 году: Статистические материалы. Часть IV. – Москва. – 2011. – 152 с.
3. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г. [и др.]. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. – выпуск 138. – № 2. – С. 22-37.
4. Ревматология: национальное руководство / под ред.: Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.
5. Чеснокова Л.В. Клинико-патогенетическое значение неалкогольной жировой болезни печени в формировании высокого сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом. Возможности коррекции., дисс… докт.мед.наук, 2015
6. Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V., Seewordova L.E. Adipokines as a new laboratory markers in osteoarthritis // Ann Rheum Dis 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 702.
7. Andreakos E.T., Foxwell B.M., Brennan F.M. [et al.] Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future // Cytokine Growth Factor. – 2002. – Rev. 13. – P. 299–313.

УДК 616-03: 616-08-039.73: 616-08-039.71: 616-76

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СТЕЛЕК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЕ

Барышов Д.Ю., Гурьянова Е.А.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Принципы лечения синдрома диабетической стопы менялись с развитием представлений об этиопатогенезе данного осложнения сахарного диабета. Ранее для профилактики и лечения диабетической стопы широко применяли ангиопротекторы. Однако, обширные эпидемиологические и клинические исследования последних лет показали, что ангиопатии в меньшей степени определяют развитие диабетических язв стоп. В настоящее время определены основные факторы риска образования плантарных язвенных дефектов при сахарном диабете – это сенсомоторная полинейропатия в сочетании с деформациями стоп, либо механической травмы. Наиболее значимым фактором в патогенезе диабетической стопы является избыточное давление на определенные участки стопы, обусловленное деформациями стопы, которые приводят к образованию зон гиперкератоза. На основании опыта наблюдения 56 больных с синдромом диабетической стопы, предложены практические рекомендации к индивидуальным ортопедическим стелькам, повышающие эффективность лечения и предупреждающие развитие осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, гиперкератоз, индивидуальные стельки

DIABETIC FOOT SYNDROME. PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF THE APPLICATION CUSTOM INSOLE

Baryshov D.U., Guryanova E.A.

FSBEI of HE «Chuvash State University named after I.N. Ulyanova» Cheboksary, Russia

The principles of treatment of diabetic foot syndrome have changed with the development of ideas about the etiopathogenesis of this complication of diabetes. Previously, angioprotectors were widely used for the prevention and treatment of diabetic foot. However, extensive epidemiological and clinical studies in recent years have shown that angiopathies to a lesser extent determine the

development of diabetic foot ulcers. Currently, the main risk factors for the formation of plantar ulcers in diabetes mellitus are identified – this is sensorimotor polyneuropathy combined with foot deformities or mechanical injury. The most significant factor in the pathogenesis of diabetic foot is excessive pressure on certain areas of the foot, caused by deformities of the foot, which lead to the formation of zones of hyperkeratosis. Based on the experience of observation of 56 patients with diabetic foot syndrome, we proposed practical recommendations for individual orthopedic insoles that increase the effectiveness of treatment and prevent complications.

Keywords: diabetes, diabetic foot syndrome, hyperkeratosis, custom insole

Введение/цель

Проявляемые на фоне деформаций стоп болевые синдромы являются одной из частых причин обращения за медицинской помощью. Своевременная дифференциальная диагностика и начало адекватной терапии лежит в основе успеха всего лечения. Дифференциально-диагностическим признаком пяточной шпоры можно считать «стартовую боль», которая постепенно сходит при дальнейшем движении на нет, либо проявляется болью в пятках, возникающей при длительной ходьбе. При пальпации места прикрепления подошвенного апоневроза к пяточной кости также отмечается болезненность. При ревматоидном артрите отмечается скованность движения, зябкость и покалывание, боль в суставах и мышцах, которая носит длительный характер, боль сопровождается изменениями в анализах крови. Пациенты с сахарным диабетом при нейропатической форме диабетической стопы предъявляют жалобы на боль в ногах, онемения, парестезии, судороги. Диабетическая стопа причиняет значительные страдания пациентам, а также ложатся бременем на систему здравоохранения в целом. Синдром диабетической стопы — одно из наиболее частых и серьезных осложнений сахарного диабета, поражающее до 15% пациентов, хотя по некоторым данным риск развития диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом может достигать 25% и выше [2, 5].

Основные проявления синдрома диабетической стопы – незаживающие раны (трофические язвы), гангрены. Драматичными последствиями диабетической становятся ампутации, «малые» и «высокие», а также

смерть пациента от осложнений гнойно-некротического процесса, даже в молодом возрасте.

Из всех поздних осложнений сахарного диабета, поражения ног, наиболее предотвратимы. При своевременно начатой адекватной терапии синдрома диабетической стопы понижается риск хирургических вмешательств и тяжелых осложнений: у 98% больных с нейропатической инфицированной формой диабетической стопы можно избежать хирургического вмешательства; у 60% с нейроишемической формой – проведения ампутаций на уровне голени и бедра; у 25% с критической ишемией – предотвратить высокие ампутации на уровне бедра; на 50% уменьшить частоту образования язв стоп в группе высокого риска [1, 7]. Комплексные стратегии лечения могут снизить необходимость ампутаций при сахарном диабете на 49–85% [10].

Материал и методы

Наблюдали 56 больных с синдромом диабетической стопы.

Результаты/обсуждение

Принципы лечения синдрома диабетической стопы менялись с развитием представлений об этиопатогенезе данного осложнения сахарного диабета. Патогенез синдрома диабетической стопы определяется совокупностью факторов, среди которых микроангиопатии, нейропатии, ишемия, нарушение резистентности к инфекциям.

Ранее для профилактики и лечения синдрома диабетической стопы широко применяли ангиопротекторные препараты, считалось, что главным патогенетическим фактором развития этой патологии является диабетическая ангиопатия нижних конечностей. При диабетической ангиопатии кожа стоп истончена и обладает повышенной ранимостью, отмечается сухость, шелушение и зуд. Однако, обширные эпидемиологические и клинические исследования последних лет показали, что ангиопатии в меньшей степени определяют развитие диабетических язв стоп [7].

В настоящее время определены основные факторы риска образования плантарных язвенных дефектов при сахарном диабете – это сочетание сенсомоторной полинейропатии и деформации стоп, либо механической

травмы. Диабетическая нейропатия проявляется снижением болевой, тактильной, температурной, проприоцептивной чувствительности. Стопа, лишенная реакции на воздействия внешней среды, имеет высокий риск гнойно-некротических поражений. Пациенты часто не замечают появление трещин, мозолей, потертостей и небольших травм, не чувствуют, что обувь давит или травмирует стопу. Помимо снижения чувствительности, при потере функций периферических нервных волокон развивается моторная нейропатия, способствующая развитию деформаций стоп. Ослабевание мышц стопы и голени выражается в их дисфункции, в результате которой развивается дисбаланс в мышцах-антагонистах. Это проявляется в формировании типичных нейропатических деформациях стопы, таких как вальгусная деформация первого пальца, поперечное плоскостопие, молоткообразные деформации пальцев, варусная деформация мизинца, варусная или вальгусная установка среднего и пяточного отделов стопы, голеностопного сустава, плоско-вальгусные деформации стопы и другие.

Однако, только этих условий недостаточно для возникновения язвы и синдрома диабетической стопы. Наиболее значимым является избыточное давление на определенные участки стопы, которое согласно концепции биомеханической модели стопы, предложенной Root M.L. et al. (1977) является фактором возникновения локального гиперкератоза [9]. Идеальную стопу характеризует нейтральное положение подтаранного сустава, вертикальное расположенние оси заднего отдела и перпендикулярно расположенной к ней горизонтальной плоскости переднего отдела стопы. Распределение плантарного давления тем или иным образом связаны с нарушениями биомеханических взаимоотношений между передним и задним отделами стоп, и лежат в основе появления механических перегрузок на определенных участках подошвы стопы.

Так, в случае некомпенсированного варусного положения переднего отдела стопы, типичной локализацией гиперкератоза будет область под головкой V плюсневой кости, а при субкомпенсации этой деформации в фазе отталкивания, увеличение давления под II-III плюснефаланговыми суставами приведет к формированию гиперкератоза и в этой области [6].

Вальгусная деформация первого пальца стопы достоверно увеличивает пиковое давление под головками I и II плюсневых костей [3, 9]. Деформации II-V пальцев стопы приводят к увеличению пикового давления по подошвенной поверхности в переднем отделе стопы. Например, нагрузка на каждую стопу за время ходьбы на 1 км у человека весом 70 кг составляет более 60 тонн, а в случае патологии увеличивается в 3-10 раз в зависимости от веса пациента и характера деформации [4]. Таким образомгиперкератоз является патогномоничным проявлением нейропатической стопы.

В виду того, что формы и деформаций стоп при синдроме диабетической стопы крайне разнообразны, а также требуется эффективная разгрузка плантарного давления и зон гиперкератоза, необходимо применение индивидуального стелечного ортезирования.

На основании опыта наблюдения 56 больных с синдромом диабетической стопы нами предложены практические рекомендации, повышающие эффективность лечения и предупреждающие развитие осложнений:

1. стельки должны изготавливаться по слепкам стопы, полностью повторяя рельеф подошвенной поверхности;
2. стельки должны изготавливаться из амортизирующих материалов упругостью около 20-40 shore;
3. допустимая толщина стелек не менее 5 мм;
4. места, где есть предъязвенные изменения (гиперкератозы), должны быть особенно тщательно разгружены методом добавления более мягких материалов или вытачиванием материала под язвой, вплоть до сквозного отверстия;
5. при ампутации части стопы индивидуальные стельки должны компенсировать утраченные функции амортизации, переката и толчка стоп путем добавления ортопедических или компенсирующих элементов;
6. правая и левая стельки не могут быть одинаковыми при асимметрии формы стоп.

Выводы/заключение

Эффективная разгрузка стопы индивидуальными стельками снижает риск развития плантарных язвенных дефектов, а также способствует заживлению язвенных образований при сахарном диабете, то есть оказывает более действенный эффект, чем большинство лекарственных средств, назначаемых с этой целью.

Список литературы

1. Ларин А.С., Таран Е.В. Патогенез прессорных язв у больных сахарным диабетом и возможности их профилактики // Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины. 2012. – № 1(38). – С. 58-67.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. –7-й выпуск. – М. : УП ПРИНТ, 2015. – 168 с.
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 448 с. (Серия «Эндокринология по Вильямсу»). Пер. изд. Williams Textbook of Endocrinilogy, 11 edition.
4. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Зборовский А.Б. Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза // Лечащий врач. – 2015. – №4. – С. 34.
5. Clayton W., Elasy T. A review of the pathophysiology, classification and treatment of foot ulcers in diabetic patients // Clinical Diabetes. 2009. V. 7. P. 52–58.
6. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists // Diab. Care. 2008. V. 31. № 8.P. 1679–1685.

7. Gibbs RC, Boxer MC. Abnormal biomechanics of feet and their cause of hyperkeratosis. Journal of the American academy of dermatology 1982;6:1061–1069.

8. Mickle K.J., Munro B.J., Lord S.R., et al. Gait, balance and plantar pressures in older people with toe deformities. Gait & Posture 2011;34(3): 347–351.

9. Root M.L., Orien W, Weed J. Normal and abnormal function of the foot. 1. Los Angeles: Clinical Biomechanics Corp; 1977. P – 472.

10. Spink M.J., Menz H.B., Lord S.R. Distribution and correlates of plantar hyperkeratotic lesions in older people. Journal of foot and ankle research 2009; 30:2–8.

УДК 616-002.77

ЭНЗИМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙСКЛЕРОДЕРМИЕЙ: АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ, КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ

Бедина С.А. [1], Мозговая Е.Э. [1], Трофименко А.С. [1,2], Спицина С.С. [1,2], Мамус М.А. [1], Тихомирова Е.А. [1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2]ФГБОУ ВО«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Описан профиль активности ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы и супероксиддисмутазы в плазме крови у 51 больного системной склеродермией (ССД). Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2013. В качестве контроля использовали образцы 30 здоровых лиц. Проведенные нами исследования у больных ССД выявлены существенные изменения активности энзимов, зависящие от активности заболевания. Наиболее выраженные изменения активности энзимов обнаружены у больных ССД с III степенью активности патологического процесса.

Ключевые слова: системная склеродермия, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, супероксиддисмутаза, плазма крови.

ENZYMATIC PROFILE OF BLOOD PLASMA IN SYSTEMIC SCLEROSIS: ACTIVITY OF XANTHINE OXIDASE, XANTHINE DEHYDROGENASE AND SUPEROXIDE DISMUTASE

Bedina S.A.[1],Mozgovaya E.E.[1], Trofimenko A.S.[1,2], Spitsina S.S.[1,2], Mamus M.A.[1], Tikhomirova E.A.[1]

[1]FSBI«Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

[2]FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

Characterized enzymatic patterns of the xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase in blood plasma of 51 systemic sclerosis (SS) patients. Diagnosis

of SS had been established using ACR/EULAR 2013 criteria. 30 healthy controls were included in the study. There were substantial changes of enzymes in blood plasma. We revealed close dependence of the enzyme activities on SS activity. In SS patients with III activity more pronounced changes in the enzymes were observed.

Key words: systemic sclerosis, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, superoxide dismutase, blood.

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД) является гетерогенным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, характеризующимся гуморальной и клеточной иммунной дисрегуляцией, приводящей к васкулопатии и прогрессирующему фиброзу кожи и внутренних органов. Заболевание представляет собой серьезную клиническую проблему, как для врача, так и для пациента. Несмотря на наличие данных, свидетельствующих об увеличение «выживания» в последние четыре десятилетия, показатели летальности при ССД остаются очень высокими (по сравнению с другими ревматическими заболеваниями) [12]. Кроме того, в дополнение к высокой смертности от поражения внутренних органов (легких, сердца, почек), существует так называемое «не летальное бремя»: ранняя и быстрая инвалидизация и, связанное с ним, снижение качества жизни[7]. Существуют сложности с постановкой диагноза, определением степени активности, а, значит, и с назначением адекватной терапии.

Хотя точные триггеры заболевания неизвестны, считается, что возникает оно в результате сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. В последние годы достигнут определенный прогресс в понимании патогенеза ССД. Если ранее считалось, что в основе заболевания лежат преимущественно фиброзирующие процессы, то в настоящее время доказано, что в его развитии принимают участие несколько механизмов, базирующихся на кооперации иммуно-воспалительных процессов, васкулопатии и фиброза [9, 16]

Относительно недавно, рядом исследований была выявлена потенциальная роль «окислительного стресса» в патогенезе ССД [11, 17]. Было обнаружено, что уровни циркулирующих биомаркеров (малоновый диальдегид, липопротеины низкой плотности, изопростаны, тиолы) активных форм кислорода (АФК), коррелируют с васкулопатией, фиброзом и продукцией аутоантител при ССД [5, 8].

АФК являются важными сигнальными молекулами, которые регулируют различные физиологические процессы, поддерживающие окислительно-восстановительный гомеостаз [14]. В ответ на увеличение эндогенной продукции АФК организм может адаптироваться за счет увеличения его антиоксидантной способности. Дисбаланс между выработкой АФК и их инактивацией антиоксидантами приводит к перепроизводству АФК и «окислительному стрессу» [10]. Хорошо известно, что избыточное образование АФК приводит к повреждению эндотелиальных клеток и сосудистым осложнениям. В совокупности эти данные свидетельствуют о потенциальной роли АФК и «окислительного стресса» в инициации и прогрессировании васкулопатии при ССД.

«Окислительный стресс», сопровождающийся гиперпродукцией АФК, стимулирует NETоз – образование нейтрофилами экстрацеллюлярных ловушек. В последнее время активно обсуждается роль этого процесса в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Доказано участие NETоза в инициации и поддержании аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) [6, 15]. Появились первые исследования, продемонстрировавшие активацию NETоза и у пациентов с ССД [13]

Основными источниками внутриклеточной продукции АФК служат ферменты: никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза (NADPH-оксидаза), ксантиноксидаза (КО), образующие прооксидантную систему. Антиоксидантную систему составляют ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза.

О роли NADPH-оксидазы в формировании внеклеточных нейтрофильных ловушек хорошо известно. В настоящей работе изучается ферментный профиль КО, КДГ и СОД.

Цель**:** описание профиля активности ксантиноксидазы (КО), ксантиндегидрогеназы (КДГ) и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови больных ССД.

Материал и методы

В исследование был включен 51 больной ССД ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда и 30 практически здоровых людей, составивших контрольную группу. Данные группы были сопоставимы по полу и возрасту. Среди больных ССД было 47 (92,2%) женщин и 4 (7,8%) мужчин. Средний возраст больных составил 41,6±1,4 года; средняя продолжительность заболевания – 7,8±0,8 лет. Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2013 [4]. Степень активности определялась по классификации, предложенной Н.Г. Гусевой [1]. I степень активности установлена у 19 (37%), II — у 26 (51%) и III — у 6 (12%) больных.

Спектрофотометрическим методом в плазме крови определяли активность ксантиноксидазы (КО; Е.С. 1.17.3.2), ксантиндегидрогеназы (КДГ; Е.С. 1.17.1.4) и супероксиддисмутазы (СОД; Е.С. 1.15.1.1) по ранее опубликованным методикам и выражали в нмоль/мин/мл для КО и КДГ и в ЕД для СОД [2, 3].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Полученные данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me, Q_{25}, Q_{75}). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверными различия считались при $p<0,05$.

Результаты/обсуждение

В группе здоровых лиц зависимость активности ферментов от возраста и пола не обнаружена, что позволило не учитывать эти факторы при изучении энзимных показателей у больных ССД. Референтные пределы активности ферментов (M±2σ) составили: КО – 2,31-4,55 нмоль/мин/мл.; КДГ – 3,77-6,61 нмоль/мин/мл.; СОД – 3,34-7,46 ЕД.

В плазме крови больных ССД изучена активность ферментов в зависимости от степени активности склеродермического процесса. В связи с малочисленностью группы больных с 3 степенью активности (6 человек),

при оценке внутри и межгрупповых различий больные с 2 и 3 степенью были объединены в одну группу. Результаты исследования представлены в таблице № 1.

Таблица 1

Активность ферментов в плазме крови у больных ССД (Me(Q_{25}; Q_{75}))

Группа	Ферменты			Достоверность различий с референтной группой	Достоверность различий между группами больных
	КО	КДГ	СОД		
Здоровые, n=30	3,5 (3,0; 3,7)	5,3 (4,8; 5,6)	5,5 (5,0; 5,9)		
Больные ССД, n=51	3,9 (3,5; 4,4)	7,0 (6,5; 7,7)	7,3 (5,9; 8,1)	p<0,001	
Активность ССД					
I, n=19	3,6 (3,4; 3,8)	6,4 (6,1; 6,6)	7,7 (6,4; 8,3)	p<0,001 (для КДГ и СОД)	p<0,001 (для КО и КДГ)
II, n=26	4,1 (3,5; 4,5)	7,4 (6,9; 7,7)	7,3 (5,3; 8,1)	p<0,001	
III, n=6	4,5 (4,4; 4,6)	8,1 (7,8; 8,3)	6,2 (5,9; 7,4)		

У больных ССД общей группы и у больных ССД с I, II и III степенью активности в плазме крови наблюдается повышение активности всех трех

ферментов. Чем выше степень активности, тем выше активность КО и КДГ. Активность СОД с увеличением степени активности склеродермического процесса снижается, но остается выше, чем в референтной группе. Параллельное увеличение активности КО, КДГ и СОД демонстрирует активацию прооксидантных и антиоксидантных систем. Снижение активности СОД на фоне роста активности заболевания говорит об истощении антиоксидантной защиты организма.

Выводы/заключение

Для ферментного профиля плазмы крови при ССД характерно повышение активности КО, КДГ и СОД. Увеличение степени активности склеродермического процесса сопровождается снижением активности СОД на фоне роста активности КО и КДГ.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1993. – 268 с.
2. Дубинина Е.Е. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е.Е. Дубинина, Л.А. Сальникова, Л.Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. – №10. – С. 30-33.
3. Мартемьянов В.Ф. Клиническое значение исследования активности ферментов и изоферментов пуринового метаболизма в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом / В.Ф. Мартемьянов, Е.Э. Мозговая, С.А Бедина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-6. – С. 1048-1052.
4. Martemyanov V.F. Clinical significance of research research significance the activity of enzymes and isozymes of purine metabolism in the blood plasma of patients with ankylosing spondylitis / V.F. Martemyanov, E.E. Mozgovaya, S.A. Bedina // International journal of applied and fundamental research. – 2015. – № 12-6. – P. 1048-1052.
5. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative / F.

van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen et al. // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 1747–55.

6. A pilot study on ischemia and reperfusion injury during a raynaud's attack: sequential assessment of redox stress parameters in a unique cooling and rewarming experiment / A. M. van Roon, A. E. Abdulle, A. M. van Roon et al. // Rheumatology. –2017. – Vol. 55. – P. 1083–1090.

7. Caught in a Trap? Proteomic Analysis of Neutrophil Extracellular Traps in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus / E.A. Chapman, M. Lyon, D. Simpson et al. // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10:423. doi: 10.3389/fimmu.2019.00423.

8. Denton C.P. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis // Clin Med (Lond). – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 55-60.

9. Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders / J.L. Cracowski, C. Marpeau, P.H. Carpentier et al. //Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 143–1148.

10. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis // Immunotargets Ther. – 2016. – Vol. 11(5) – P. 21-35.

11. Grygiel-Górniak B. Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis / B. Grygiel-Górniak, M. Puszczewicz // Mediat. Inflamm. – 2014. doi:10.1155/2014/389582.

12. Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systemic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis / L. Doridot, M. Jeljeli, C. Chêne, F. Batteux // Redox Biol. – 2019. – Vol. 25:101122. doi: 10.1016/j.redox.2019.101122.

13. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study / S.I. Nihtyanova, E.C. Tang, J.G. Coghlan et al. // QJM. – 2010. – Vol. 103. – P. 109-115.

14. Interleukin-9 over-expression and T helper 9 polarization in systemic sclerosis patients / G. Guggino, M. Lo Pizzo, D. Di Liberto et al. // Clin Exp Immunol. – 2017. – Vol. 190(2). – P. 208-216.

15. Jones D.P.The redox code / D.P. Jones, H. Sies // Antioxid. Redox Signal. – 2015. – Vol. 23. – P. 734–746.

16. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis / R. Khandpur, C. Carmona-Rivera, A. Vivekanandan-Giri et al. // Sci Transl Med. – 2013. – Vol. 5(178). – P. 178ra40.

17. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast / A. Sierra-Sepúlveda, A. Esquinca-González, S.A. Benavides-Suárez // Biomed Res Int. – 2019 :4569826. doi: 10.1155/2019/4569826;

18. The Role of Oxidative Stress in the Development of Systemic Sclerosis Related Vasculopathy / A.E. Abdulle, G.F.H. Diercks, M. Feelisch et al. – 2018. – Vol. 9:1177. doi: 10.3389/fphys.2018.01177.

УДК 6.61.616.1: 616.12-007.61

СИНДРОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Войналович-Ханова Ю.А.

ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», г. Ростов-на-Дону, Россия

Увеличение продолжительности жизни кардиологических больных приводит к состояниям острого и хронического нарушения коронарного кровоснабжения, развитию кардиосклероза различной величины и глубины с различными клиническими проявлениями, что требует постоянного наблюдения за пациентом и коррекции лечения. С увеличением продолжительности жизни клиническая ситуация у конкретного пациента ухудшается в связи с прогрессирующим течением заболевания и усложняется из-за возрастных и коморбидных состояний. В этой ситуации эффективная индивидуальная вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна строиться на данных динамичного контроля состояния здоровья больного, подкрепленных данными лабораторных и неинвазивных методов диагностики. В данном случае таким «золотым» стандартом является эхокардиография.

Ключевые слова: кардиологический пациент, индивидуальная терапия кардиологических больных, эхокардиография.

SYNDROME OF MYOCARDIAL REMODELING (CLINICAL OBSERVATION)

Voynalovich-Khanova Y.A.

SBI RR "Regional clinical hospital № 2" Rostov-on-don, Russia.

The increasing duration of life prolongation of cardiac patients leads to acute and chronic disorders of coronary blood supply, the development of cardiosclerosis of various sizes and depths with different clinical manifestations, which requires constant monitoring of the patient and correction of treatment. At the same time, with increasing life expectancy, the clinical situation in a cardiac patient worsens due to the progressive course of the disease and is complicated due to age-related comorbid conditions. At the same time, effective individual secondary prevention of cardiovascular diseases should be based on the data of dynamic control of the patient's health, supported by laboratory and non-invasive diagnostic methods. In our case, such a "gold" standard is echocardiography.

Key words: cardiac patient, individual therapy of cardiac patients, echocardiography.

Результаты

Под нашим наблюдением в течение семнадцати лет находится пациент К., мужчина, которому исполнился 71 год. Только 2 года назад он оставил работу служащего и в настоящее время выполняет разовые заказы при удовлетворительном качестве повседневной жизни.

В анамнезе у пациента длительное течение гипертонической болезни с развитием сердечно-сосудистого континуума с цепью кардиологических событий: 2003 г. – 2 трансмуральных инфаркта миокарда в течение 4-х месяцев с формированием аневризмы сердца, преходящими нарушениями ритма (желудочковая экстрасистолия), застойной сердечной недостаточностью ХСН IIА ФК III, стабильной стенокардией II-III ФК с периодическими ухудшениями; 2011г. – третий инфаркт миокарда, по поводу, которого проводился системный тромболизис, КАГ и операция: прямая реваскуляризация миокарда в условиях ИК (АКШ аутовеной с ВТК ОВ ЛКА, ЗМЖ МКШ-ПМЖВ). В клинической картине заболевания присоединились явления легочной гипертензии и застоя в большом круге кровообращения.

Для поддержания сократительной способности миокарда на приемлемом уровне, больной дважды в год, планово, госпитализировался в кардиологическое отделение и состоял на «Д» учете в районной поликлинике. В результате проводимых лечебных мероприятий легочная гипертензия исчезла, уменьшились явления сердечной недостаточности. С 2014 году вовремя «Д» осмотра, по результатам УЗИ сердца и ЭКГ, выбрана тактика превентивной госпитализации, до развития выраженных явлений застойной сердечной недостаточности и ангинозных приступов. Прошедшие годы показали правильность данного лечебного подхода. Госпитализаций с привлечением скорой помощи по поводу неотложных состояний за весь период наблюдения не было.

По данным динамической эхокардиографии можно утверждать, что ремоделирование миокарда началось после череды острых кардиологических состояний, стабилизировалось через 13 лет(к июлю 2016 г.) и в дальнейшем значительно не менялось.

Последнее исследование в январе 2019 г. показало: состояние после АКШ. Имеется аневризма верхушки ЛЖ. Аневризма МЖП в среднем и верхушечном сегментах и верхушки с истончением толщины МЖП до 3-4 мм. При этом толщина МЖП в базальном отделе 10-13мм. Дилатация левых отделов сердца сохраняется, КДО ЛЖ уменьшился со 192мл до 153 мл, размер левого предсердия с 56 мм до 55 мм. Атеросклеротическое поражение АК и МК с краевым утолщением, и фиброзом створок, недостаточностью АК 1степени, МК 2-ой, в той же степени, сохраняется в течение 3 лет наблюдения без динамики. Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. ДДЛЖ I типа. Акинезия передних, передне-перегородочных и перегородочных сегментов с их рубцовыми изменениями. Фракция выброса низкая, но стабильно держится на уровне 35% -32%-32,7% в сравнении с 23% в 2014 г.

Полный текст описания клинического наблюдения с протоколами УЗИ, диаграммами основных параметров размеров сердца пациента, ударного объема и фракции выброса сердца, диаметра аорты, размера левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия, толщины стенок ЛЖ (задней стенки ЛЖ и МЖП), размера правого желудочка и правого предсердия по данным УЗИ за 6 лет наблюдения представлен по адресу: http://visualrheumatology.ru/синдремиок11.html

Больному проведена коррекция медикаментозной терапии (снижение дозы прямого антикоагулянта в связи с «высоким» показателем МНО-3,0). Рекомендацию по санаторно-курортному лечению в местном кардиологическом санатории на протяжении 5 лет реализовать в рамках социального обеспечения не удается. Для уменьшения количества принимаемых таблетированных форм пациенту рекомендован прием комбинированных препаратов.

Обсуждение/заключение

Наш 17-летний опыт наблюдения больного К. подтверждает преимущества индивидуального подхода к ведению пациентов с синдромом ремоделирования миокарда перед унифицированными стандартами (протоколами) и подтверждает тезис о необходимости перехода от выполнения

УЗИ сердца «по показаниям» или однократного регламентированного разового обследования к обязательному (3-4-5-6 раз и чаще) УЗИ – контролю в сложных клинических случаях или при тяжелых осложнениях постинфарктного кардиосклероза, особенно, при увеличении общей продолжительности жизни (старении) и увеличении продолжительности жизни пациента после перенесенных кардиологических событий (ИМ, системный тромболизис, ТЭЛА, АКШ).

Список литературы

1. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание/под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа.2014. – 848 с.

2. Эдейр О.В. Секреты кардиологии/Оливия В. Эдейр; Пер. с англ.; Под общ. Ред.д.м.н., проф. В.Н. Хирманова. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 456 с., илл.

УДК 616.5

ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Гонтарь И.П.[1], Емельянова О.И.[1], Русанова О.А.[1], Зборовская И.А.[2], Мякишев М.В.[2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;
[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель исследования заключалась в изучении эффективного удаления свободно циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-12и ИЛ-23) у больных псориатическим артритом, перед применением генно-инженерной терапии.

Методы. У 10 больных псориатическим артритом проводили сорбцию сывороток, содержащих провоспалительтные цитокины (интерлейкин-12 и интерлейкин-23) в колонке, оборудованной магнитом, в условиях invitro.

Результаты. Показана высокая эффективность сорбции првоспалительных цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) по сравнению с общеизвестными методиками. Помимо этого, оригинальный сорбент отличался малой травматичностью по отношению к форменным элементам крови, а также низкой неспецифической сорбционной способностью. В результате концентрация ИЛ-12 и ИЛ-23 в сыворотке крови больных псориатическим артритом достоверно уменьшалась.

Заключение. Таким образом, экстракорпоральная сорбция интерлейкина-12 и интерлейкина-23 может быть перспективным подготовительным этапом в патогенетическом лечении больных псориатическим атритом перед применением инфузионной терапии устекинумабом, способствуя удалению высокопатогенных провоспалительных цитокинов из кровотока, образования иммунных комплексов, блокируя при этом синтез этих цитокинов и способствуя патогенетическому этапу лечения.

Ключевые слова: интерлейкин-12, интерлейкин-23, сорбент, псориатический атрит

PRELIMINARY STAGE IN PATHOGENETIC TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Gontar I.P.[1], Emelyanova O.I.[1], Rusanova O.A.[1], Zborovskaya I.A.[2], Myakishev M.V.[2]

[1] *FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;*
[2] *FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia*

The objective of the study was to investigate effective elimination of freely circulating inflammatory cytokines (IL-12 and IL-23) in patients with psoriatic arthritis prior to initiating gene therapy.

Methods. Sera containing proinflammatory cytokines (interleukin-12 and interleukin-23) obtained from 10 patients with psoriatic arthritis were subjected to sorption in a magnet equipped column *in vitro*.

Results. Sorption of proinflammatiory cytokines (IL-12 and Il-23) showed a high effectiveness compared with conventional techniques. Besides, the original sorbent showed low–trauma effect in relation to blood corpuscles, as well as low nonspecific sorption capacity. As a result, the concentration of Il-12 and Il-23 in the blood serum of patients with psoriatic arthritis reduced reliably.

Conclusions. Thus, extracorporal sorption of interleukin-12 and interleukin-23 can be a promising preliminary stage in pathogenetic treatment of patients with psoriatic arthritis prior to administering infusion therapy with ustenikumab which promotes elimination of highly pathogenic proinflammatry cytokines from blood circulation, formation of immune complexes and promoting the pathogenetic stage of treatment.

Keywords: interleukin-12, interleukin-23, magnetic sorbent, psoriatic arthritis

Введение/цель

Известно, что ведущим звеном патогенеза многих аутоиммунных заболеваний, включая псориатический артрит (ПсА), является активация клеточного иммунитета, с последующей выработкой провоспалительных цитокинов [1].

При ПсА, как и при других заболеваниях, сопровождающихся иммунными нарушениями, наблюдается патологическое образование интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерлейкина-23 (ИЛ-23). О роли ИЛ-12 в патогенезе артрита свидетельствует ряд клинических исследований. Было выявлено, что уровень ИЛ-12 коррелирует с уровнями ФНО, ИЛ-8 и

ИЛ-10. Повышенное содержания ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН& и ФНО обнаружено в синовиальной ткани у пациентов с ПсА [2,3].

Ил-12 и ИЛ-23 представляют собой гетеродимерные цитокины, состоящие из двух субъединиц гликозилированных протеинов, связанных дисульфидными мостиками и имеющих общую для обоих цитокинов субъединицу р40. При связывании общей субъединицы р40 с субъединицей р35 образуется ИЛ-12, а с субъединицей р19- ИЛ23, каждая из этих субъединиц названа в соответствии со своей молекулярной массой. Эти цитокины продуцируются преимущественно макрофагами, дендритными клетками.

В настоящее время для лечения ПсА широко используется парентеральное введение ингибитора ИЛ-12 и ИЛ-23 (устекинумаб, CILAG, Швейцария). Этот коммерческий препарат – ингибитор интерлейкинов, представляющий собой человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице р40 интерлейкинов человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R-бетта1, экспрессируемый на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб связывается с субъединицей р40 ИЛ-12 и ИЛ-23, одновременно нейтрализуя обе молекулы. У этого препарата особо выражен положительный лечебный эффект: быстрое и выраженное снижение активности заболевания, а также значительное замедление деструкции суставов [4]. Однако существующие ингибиторы ИЛ-12 и ИЛ-23 обладают большим количеством побочных эффектов, связанных с введением иммуногенных молекул в организм пациента (синтез антител к ингибиторам ИЛ-12 и ИЛ-23, частые аллергические и инфузионные реакции) и высокая стоимость этих препаратов.

Перспективным и удобным инструментом снижения активности цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) при аутоиммунных заболеваниях является

удаления этих цитокинов крови с помощью магнитоуправляемых гранул, путем пропускания биологических жидкостей через предварительно полученный методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота оригинальный сорбент, представляющий собой магнитоуправляемые полиакриламидные гранулы (МПГ) с иммобилизированными антителами к ИЛ-12 и ИЛ-23, что обеспечивает выраженное одномоментное уменьшение концентрации цитокинов в перфузируемой крови.

Целью нашего исследования является изучение эффективного удаления свободно циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-12и ИЛ-23) у больных псориатическим артритом, перед применением генно-инженерной терапии.

Материал и методы

Перфузия крови через магнитоуправляемые полиакриламидные гранулы осуществлялась invitro следующим образом:

В колонку объемом 10 мл, оборудованную электромагнитом, вносили МПГ с иммобилизированными антителами к ИЛ-12 и ИЛ-23. Используя колонку, проведена обработка invitro гепаринизированной крови 10 больных псориатическим артритом различной степени активности, которым в течение 12 месяцев не проводилось парентеральное введение ингибиторов цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) (устекинумаба). Через колонку перфузировали 20 мл нативной гепаринизированной крови со скоростью 10 мл/ч. В качестве контроля выступала перфузия крови 10 здоровых доноров, параметры процедуры перфузии были аналогичными. После окончания перфузии МПГ отмывали от несвязавшихся белков забуференным физиологическим раствором pH 7,4 и проводили регенерацию 1М глицин-HCI буфером pH 2,2 двукратно по 10мин. Концентрацию цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23) плазмы крови определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов (BenderMed.Systems, США для ИЛ-12 и BenderMed. Systems, Vienna, Austria для ИЛ-23), также оценивали содержание форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов). Значения всех иссле-

дуемых показателей для каждого образца измеряли двукратно – до и после перфузии.

Результаты/обсуждение

Динамика плазменной концентрации ИЛ-12 доноров и больных ПсА в результате перфузии приведена в таблице 1, а ИЛ-23 – в таблице 2. Из таблиц видно, что при перфузии через магнитоуправляемый сорбент достигается значимое снижение содержания ИЛ-12 от исходного на 99,8% (для здоровых лиц) и 99,9% (для больных ПсА) от исходного, а снижение концентрации ИЛ-23 для больных ПсА – 99,9%. Поэтому максимально возможное снижение уровня цитокинов имеет большое практическое значение, так как они играют ведущую роль в патогенезе ПсА.

Содержание форменных элементов после проведенной перфузии также не меняется (табл.3)

Таблица 1

Изменение концентрации ИЛ-12 в результате перфузии через МПГ с иммобилизированными антителами к ИЛ-12

Группа	ИЛ-12 Исходно	ИЛ-12 После перфузии через образец	P*
Здоровые лица (n=10) значение (M±σ) темп прироста, %	63,23±14,17 -	0,04±0,02 -99,8%	<0,001
Больные ПсА (n=10) значение (M±σ) темп прироста, %	85,16±39,28 -	0,02±0,01 -99,9	<0,001

*- парный критерий Стъюдента

Таблица 2

Изменение концентраций ИЛ-23 в результате перфузии через МПГ с иммобилизированными антителами к ИЛ-23

Группа	ИЛ-23 Исходно	ИЛ-23 После перфузии через образец	P*
Здоровые лица (n=10) значение (M±σ) темп прироста, %	50,12±12,16 -	0,03±0,01 -99,9	<0,001
Больные ПсА (n=10) значение (M±σ) темп прироста, %	70,53±28,14 -	0,04±0,01 -99,9	<0,001

*-парный критерий Стъюдента

Таблица 3

Изменение концентраций форменных элементов крови в результате перфузии через МПГ с иммобилизированными антителами к ИЛ-12 и ИЛ-23

Показатель	Исходно	После перфузии	P*
Эритроциты, $\times 10^{12}$ л$^{-1}$	3,8±0,07	3,7±0,06	<0,05
Лейкоциты, $\times 10^{9}$ л$^{-1}$	5,9±0,21	5,6±0,21	<0,05
Тромбоциты, $\times 10^{9}$ л$^{-1}$	250±8,89	245±8,41	<0,05

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности сорбции интерлейкина-12 и интерлейкина-23 с помощью разработанного магнитоуправляемого сорбента по сравнению с известными методами парентерального введения устекинумаба. Помимо этого, оригинальный сорбент отличался малой травматичностью по отношению к форменным элементам крови, а также низкой неспецифической сорбционной способностью.

Выводы/заключение

Таким образом, экстракорпоральная сорбция интерлейкина-12 и интерлейкина-23 может быть перспективным подготовительным этапом в патогенетическом лечении больных псориатическим атритом перед применением инфузионной терапии устеникумабом, способствуя удалению высокопатогенных провоспалительных цитокинов из кровотока, образования иммунных комплексов, блокируя при этом синтез этих цитокинов и способствуя патогенетическому этапу лечения.

Список литературы

1. Корсакова Ю.Л., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Устеникума б - новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология 2013.

2. Молочнов В.А., Бадокин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий к.м.к. Авторская академия.2007, с.332.

3. Shbeeb M., Uramoto K.M., Gibson L.E. et al. The epidemiology of psoriatic in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. J. Rheumatol 2000; 27: 1247-50.

4. Способ одновременного удаления интерлейкина-12 и интерлейкина-23 из биологических жидкостей с помощью магнитоуправляемых гранул //Патент России №2670674. Дата гос. регистрации РФ 24октября 2018 г. / Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.А., Маслакова Л.А., Зборовская И.А.

УДК 616.5-004

ЛАМИНИН И ЭЛАСТИН КАК НАЧАЛЬНЫЕ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ТОЧКИ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Гонтарь И.П.[1], Емельянова О.И.[1], Русанова О.А.[1], Емельянов Н.И.[2], Слюсарь О.П.[3]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

[3]ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград, Россия

Целью исследования является изучение антителогенеза к эластину и ламинину у больных системной склеродермией.

Методы. Антитела (АТ) к эластину и ламинину, а также эластазе определяли в сыворотке крови больных методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA-тест) с использованием иммобилизированных магнитосорбентов (МС). Под нашим наблюдением находились 30 практически здоровых лиц-доноров станции переливания крови МУЗ ГКБ№25, г. Волгограда и 19 больных системной склеродермией с достоверным диагнозом ССД, поставленным на основании критериев ACR (2013 ELUAR).

Результаты. При исследовании донорских сывороток было выявлено, что средняя концентрация антител к эластину составила 0,104 ед.оп.пл, к эластазе-0,113 ед.оп.пл., а специфических антител к ламинину класса IgG- 0,031±0,0029 ед.оп.пл. При исследовании сывороток больных ССД повышенные уровни антител к эластину были выявлены у 64,8%, к эластазе - 7,1%, к ламинину- 78,9%.

Выводы. Полученные данные еще раз подтверждают вовлечение в аутоиммунный процесс при ССД эластина и ламинина, являющихся структурным компонентом соединительной ткани, и эластазы, участвующей в его обмене. Повышенный процент встречаемости антител к ламинину у больных системной склеродермией можно объяснить первоначальным этапом патогенеза ССД, который начинается с поражения базальной мембраны кожи.

Ключевые слова: ламинин, эластин, эластаза, системная склеродермия

LAMININ AND ELASTIN AS INITIAL AND SUBSEQUENT POINTS OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION IN SCLERODERMA

Gontar I.P.[1] , Emelyanova O.I.[1] , Rusanova O.A.[1] , Emelyanov N.I.[2], Slusar O.P.[3]

[1] FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

[2] FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia;

[3]Volgograd City Emergency Hospital No25, Volgograd, Russia

The objective of this study is to research antibody response to elastin and laminin in patients with systemic scleroderma (SSD).

Methods. Antibodies to elastin and laminin, as well as to elastase, were determined in the patients' blood serum by way of indirect immunoenzyme assay (ELISA) using immobilized magnetic sorbents. We followed up 30 apparently healthy individuals, blood donors at the hemotransfusion center of Municipal Hospital #25 (Volgograd), and 19 patients with systemic scleroderma; the definite diagnosis was made on the basis of ACR (2013 EULAR) criteria.

Results. A study of blood donors' sera showed that the mean concentration of elastin antibodies was 0.104 absorbance units, elastase antibodies –– 0.113 absorbance units, and of specific IgG laminin antibodies –– 0.031±0.00029 absorbance units. A study of blood sera from SSD patients showed elevated levels of antibodies to elastin in 64.8%, to elastase in 7.1%, and to laminin in 78.9%.

Conclusions. The obtained findings once again confirm that elastin and laminin, structural components of connective tissue, are involved in autoimmune disorder in SSD, as well as elastase, which takes part in metabolism. The higher percentage of laminin antibodies in SSD patients can be explained by the initial stage of SSD pathogenesis, which begins with lesion of the skin basement membrane

Keywords: Laminin, elastin, elastase,systemic scleroderma

Введение/цель

Аутоиммунное воспаление в соединительной ткани – это ключевое звено патогенеза многих ревматических заболеваний, включая системную склеродермию (ССД). Для нее характерно вовлечение в патологический процесс различных органов и систем, которое определяется поражением

как соединительнотканной стромы, так и сосудов. Большую роль в развитии ССД в настоящее время отводят нарушению метаболизма доминирующего малорастворимого элемента межклеточного вещества соединительной ткани – эластина. Известно, что в его деградации принимают участие эластазы, которые в большом количестве выделяются из гранулоцитарных лизосом в очагах воспаления [5-6]. Именно от равновесия в этой системе зависит физиологическое функционирование органов и тканей, содержащих эластические волокна [1,4]. Повреждающие факторы различного происхождения вызывают выработку аутоантител к ее компонентам, приводя к воспалению, а в дальнейшем и к деструкции ткани. Возможно одним из ключевых белков соединительной ткани, участвующего в развитии воспалительного процесса при ССД является ламинин [3,5]. Это вещество белковой природы, структурный неколлагеновый гликопротеид базальной мембраны, представленный гетеротримерной молекулой с тремя одноцепочечными ветвями (α,β,γ) – глобулярные домены, и одной трехцепочной ветвью – стержневой домен. Молекулярная масса составляет от 400 до 900 кДа. Главные функции ламинина определяются его способностью связывать клетки и модулировать клеточное поведение. Он может влиять на рост, морфологию, дифференцировку и подвижность клеток. Ламинин выполняет роль адгезивного белка для различных эпителиальных и мезенхимальных клеток. Основная функция ламининов заключается в создании адгезивного субстрата для клеток и в обеспечении устойчивости тканей к растяжению. Важным механизмом при иммунном воспалении ревматических заболеваниях, в том числе и при ССД, является образование аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Поэтому изучение антителообразования к ламинину, с которого может начинаться дезорганизация соединительной ткани под действием механизмов иммунного воспаления, является интересным и значимым. Одним из инструментов поиска биологически активных участков молекулы стал ограниченный протеолиз ламинина различными ферментами (протеазой, эластазой). Было установлено, что ламинин имеет 2 основных места для взаимодействия с клетками-во фрагментах P1 и E8. Взаимодействие фрагмента P1 является неак-

тивным, скрытым в интактной молекуле, но, оно по-видимому, активируется путем протеолиза в процессе ремоделирования ткани. Скриннинг синтетических пептидов выявил последовательность аминокислот YIGSR, присутствующую в III домене β-1 цепи, которая обладает способностью связываться с клетками. Но основным местом прикрепления клеток является фрагмент длинного плеча E8. Возникает вопрос, не являются ли антитела к ламинину, а именно к фрагментам P1, E8 и пептидной последовательности YIGSR в III доменене β-1 цепи одним из пусковых механизмов развития патологической реэпителизации в тканях организма при ССД. Учитывая центральную роль ламинина, содержание которого в плазме крови колеблется в пределах 180-720 мкг/мл у мужчин и несколько меньше у женщин [6], как адгезивного белка межклеточного матрикса в структуре соединительной ткани и отсутствие детальных работ по аутоиммунитету к нему, необходимо изучать стартовое антителообразование к ламинину, которое может явиться пусковым моментом дезорганизации соединительной ткани и ранним диагностическим и прогностическим тестом при ССД.

Цель:изучение антителогенеза к эластину и ламинину у больных системной склеродермией.

Материал и методы

Исследовалась сыворотка 30 доноров (12 женщин и 18 мужчин в возрасте от 22 до 64 лет) и 19 больных ССД, с достоверным диагнозом ССД, поставленным на основании критериевACR (2013 ELUAR), (17 женщин и 2 мужчины, средний возраст больных – 40,1±4,8). Кожный синдром в различных формах наблюдался во всех случаях ССД, васкулопатии – у 15% больных, артралгии у 89,5% больных ССД.

Антитела к эластину и ламинину, а также эластазе определяли в ELISA-тесте с использованием магнитоуправляемого сорбента с иммобилизированной формой соответствующего антигена (модификация Гонтарь И.П. и соавт.,2002) [2]. Иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота. В качестве антигена при определении АТ к эластазе использовали коммерческий препарат эластазы панкреатической из поджелудочной железы свиньи с активностью 4 ЕД/мл

(компании SIGMA-ALDRICH, США), при определении АТ к эластину – коммерческий препарат эластина из легких человека (компании SIGMA-ALDRICH, США. Антитела к ламинину определяли с помощью коммерческого препарата из плаценты человека L 6274-5MG Результаты учитывались на спектрофотометре при 490 нм и считались положительными при превышении показателей оптической плотности средних значений сывороток контрольной группы не менее, чем на 2 стандартных отклонения. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA» 6,0 «Биостатистика», «SPSS 12.0».

Результаты/обсуждение

Содержание антител к эластину и эластазе определяли у 30 практически здоровых лиц. При исследовании сывороток крови на наличие антител к эластину и эластазе распределение оптической плотности соответствовало нормальному типу: к эластину коэффициент Колмогорова-Смирнова – 0,704 при p=0,604, к эластазе – 0,990 при p=0,281. Определив среднюю концентрацию антител к эластину и эластазе в донорских сыворотках, вычислили уровень нормальных показателей в интервале M±2σ. Исходя из этого, значения экстинции 0,104 и 0,113 в ELISA-тесте для определения антител к эластину и эластазе с использованием ИГАП были приняты за верхнюю границу нормы, а показатели, превышающие эти значения, считались положительными.

Достоверных различий в содержании антител в зависимости от пола и возраста в данной группе выявлено не было.

Средняя концентрация специфических антител к ламинину класса IgG в донорских сыворотках составила 0,031±0,0029 единиц оптической плотности. Уровень нормальных показателей рассчитывается как сумма [среднего + среднеквадратичного отклонения (X + 2σ)] и величины поправки на неспецифическое связывание. Исходя из этого, экстинции в 0,062 в ИФА с применением иммобилизированных антигенных препаратов были приняты за верхнюю границу нормы.

Повышенные уровни антител к эластину были выявлены у 64,8% больных ССД, к эластазе – 7,1% пациентов, к ламинину – 78,9%.

Выводы/заключение

У больных ССД уровень антител к эластину, эластазе и ламинину был значительно выше, чем у здоровых лиц. Полученные данные еще раз подтверждают вовлечение в аутоиммунный процесс при ССД эластина и ламинина, являющихся структурным компонентом соединительной ткани, и эластазы, участвующей в его обмене. Повышенный процент встречаемости антител к ламинину у больных системной склеродермией можно объяснить первоначальным этапом патогенеза ССД, который начинается с поражения базальной мембраны кожи. Появление значительного количества антител в системе эластин-эластаза свидетельствует о более глубоком деструктивном склеродермическом процессе, вовлекающим внутренние органы и системы, содержащие малорастворимый эластин. В диагностике ССД надо найти начальные и последующие предикторы заболевания, по которым можно судить о динамике патогенеза и контроля эффективности проводимой терапии. Исследование уровня антител к эластину, эластазе и ламинину позволит углубить знания о патогенезе системной склеродермии.

Список литературы

1. Гонтарь И.П., Маслакова Л.А., Русанова О.А., Парамонова О.В., Емельянова О.И., Грехов Р.А., Зборовская И.А. Антителогенез к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани в зависимости от активности воспалительного процесса. Конгресс с международным участием. Дни ревматологии в Санк-Петербурге 2016; 60-62.

2. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул. Патент на изобретение РФ №1582657, 1993.

3. Зборовская И.А. Системная склеродермия (ССД) // Визуальная ревматология./ [Электронный ресурс].- Режим доступа:URL: (дата обращения 8.04.2019 г.)

4. Парамонова О.В., Шилова Л.Н., Гонтарь И.П. Некоторые аспекты антителообразования к эластину и эластазе у больных ревматическими заболеваниями. Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета 2015; 291-293.

5. Черепанова О.А., Калмыкова Н.В., Воронкина И.В., Аре А.Ф., Горелик Ю.В., Пинаев Г.П. Различия в характере взаимодействия нормальных и трансформированных кератиноцитов человека с изоформами ламинина. Цитология 2002, 44(2):151-158.

6. Are A., Pxnaev., Burova E.m Lindberg U. Attachment of A-431 cells, on immobilized antibodies to the EGF receptor promotes cell spreading and reorganization of the microfilament system. CellMotilityandCytoskeleton 2001, 48 (1):24-36.

УДК 616.72-002.772

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Гонтарь И.П.[1], Русанова О.А.[1], Емельянова О.И. [1], Красильников А.Н.[2], Парамонова О.В.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия.

Целью исследования являлось определение влияния проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий на динамику исследуемых тиреоидных показателей и антител к ним. Под наблюдением находились 73 человека, с сочетанной патологией – ревматоидный артрит и тиреоидные заболевания 35 практически здоровых лиц. В качестве антигенов использовались коммерческие препараты «L-тироксин» и «Трийодтиронин». Антитела к ним определяли иммуноферментным методом при фиксации антигена эмульсионной полимеризацией в потоке газообразного азота с включением магнитного материала и ковалентного связывания глютаровым альдегидом в модификации И.П. Гонтаря с соавт. 2001 г. В группе больных в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий (НПВП и базисные препараты в сочетании с плазмоферезом.)произошло достоверное снижение уровня АТ к Т3 иТ4 ($p<0,05$) АТ к Т4 0,137±0,010 е.о.п., АТ к Т3 0,117±0,001 е.о.п. Количество АТ к Т4 0,091±0,0009 е.о.п., АТ к Т3 0,079±0,0008 е.о.п. после проведенной терапии. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии в комплексном лечении больных РА базисных препаратов, являющихся основой реабилитационных мероприятий и экстракорпоральных методов (плазмафереза), приводящих к значимому снижению интенсивности антителогенеза, нормализации уровня тиреоидных гормонов и уменьшению активности заболевания.

Ключевые слова: антитела, ревматоидный артрит, тироксин, трийодтиронин.

IMMUNOLOGIC CORRELATION WITH THYROID HORMONES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN HOSPITAL SETTINGS

Gontar' I.P.[1], Rusanova O.A.[1], Emelyanova O.I.[1], Krasilnikov A.N.[2], Paramonova O.V.[2]

[1]FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky» Volgograd, Russia;

[2]FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

The objective of study was to determine the effect of administered therapeutic and rehabilitation care on the status of thyroid parameters and their antibodies. We followed up 73 individuals with a combined condition (rheumatoid arthritis and thyroid disease), and 35 apparently healthy individuals. Commercial formulations L-thyroxin and Triiodothyronine were used as antigens. Their antibodies were determined using immunoenzyme assay with fixing the antigen by emulsion polymerization in gaseous nitrogen flow with inclusion of magnetic material and covalent binding by glutaraldehyde as modified by Gontar et al (2001). The group of patients received therapeutic and rehabilitation care consisting of NSAIDs and disease–modifying antirheumatic drugs in combination with plasmapheresis. This group showed a reliable reduction in antibodies to T3 and T4 ($p<0.05$); antibodies to T4 were 0.137±0.010 absorbance units, and antibodies to T3 were 0.117±0.001 absorbance units. After the administered therapy the amount of antibodies to T4 was registered at 0.091±0.0009, antibodies to T3 0.079±0.0008. The obtained findings indicate a positive effect produced on patients with rheumatoid arthritis by complex treatment with disease–modifying drugs as the basis of rehabilitation, and extracorporeal methods (plasmapheresis). The effect consisted in significant reduction in the intensity of antibody production, normalization of thyroid hormone levels and reduced activity of the disease.

Key words: antibodies, rheumatoid arthritis, thyroxin, triiodothyronine.

Ввведение/цель

Развитие и течение РА связано с изменением общей и иммунологической реактивности организма, сложными ферментативными и обменными сдвигами, в регуляции которых большое значение имеет эндокринная система. Известно, что гормоны щитовидной железы являются регуляторами трофических функций организма, обмена веществ, оказывают влияние на адаптационно-приспособительные процессы. Тиреоидные гормоны регулируют процессы развития, созревания, специализации и обновления почти всех тканей организма, при-

чем оказывают более выраженное влияние на деление клеток, чем на их восстановление, повышают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, глюконеогенез и гликогенолиз и др. Гормоны щитовидной железы усиливают как резорбцию, так и синтез костной ткани, выработку гликозаминогликанов и протеогликанов в соединительной ткани. Избыточная концентрация тиреоидных гормонов способствует усилению воспалительных реакций и дискордантности обмена веществ.

Цель: определить влияние проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий на динамику исследуемых тиреоидных показателей и антител к ним.

Материал и методы

Под наблюдением находились 73 человека, с сочетанной патологией – ревматоидный артрит и тиреоидные заболевания ((АТП) (ХАИТ в фазе эутиреоза, первичный гипотиреоз на фоне атрофической формы ХАИТ, гипертиреоз на фоне ХАИТ, смешанный токсический зоб), причем средняя продолжительность манифестного заболевания щитовидной железы составила 3,01±1,74 года, что в большинстве случаев, свидетельствует о развитии/обострении тиреоидной патологии на фоне уже имеющегося РА, и 35 практически здоровых лиц– доноров станции переливания крови, практически здоровых лиц возрасте от 24 до 56 лет (22 женщины и 11 мужчин), прошедших тщательное обследование сыворотку которых использовали в качестве контроля. В зависимости от вида проводимой терапии было сформировано три группы. В состав первой группы из пяти человек вошли пациенты которые получали нестероидные противовоспалительные препараты peros или в/м, базисные препараты (метотрексат, арава, делагил), ГКС (местно). Вторую группу сформировали из 6 пациентов, получавших НПВП, базисные впрепараты в сочетании с системными ГКС (15-40 мг/с). Третюю группу образовали четыре человека для лечения которых использовали НПВП и базисные препараты в сочентании с

методами экстракорпоральной терапии (плазмоферез). Пациенты получали лекарственные препараты в общепринятых дозировках.

В качестве антигенов использовались коммерческие препараты «L-тироксин» и «Трийодтиронин» («Берлин-Хеми», Менарини, Германия), концентрация белка для раствора тироксина составила 245 мкг/мл, трийодтиронина – 160 мкг/мл.

Антитела к T_3 и T_4 определялись иммуноферментным методом при фиксации антигена в магнитоуправляемых сорбентах (МС). Для получения иммобилизированной формы тироксина (трийодтиронина) использовали его раствор с концентрацией 100 мкг/мл и рабочего разведения сыворотки (1:100). Учитывая низкую молекулярную массу гормонов, составляющую 776,8 Д для T_4 и 650,98 Д для T_3, иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в модификации И.П. Гонтаря с соавт. (2001 г.) с добавлением промежуточного этапа активации глутаровым альдегидом, что обеспечивает сшивку полиакриламида с тиреоидным гормоном, включенным в гранулу.

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 от значений контрольной группы. При сопоставлении значений оптической плотности отражающих концентрацию анти-T_3 и анти-T_4 контрольной группы и больных РА посредством ROC-анализа, показатели, превышающие точки разделения (0,106 е.о.п. для анти-T_3 и 0,108 для анти-T_4), считали положительными, в противном случае результат считали отрицательным.

Концентрацию свободного тироксина в плазме крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы ЗАО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, Россия) согласно инструкции изготовителя. Концентрацию свободного трийотиронина в плазме

крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы ООО «Хема-Медика» (Москва, Россия) согласно инструкции изготовителя.

С диагностической целью, а также для оценки корреляции с изучаемыми показателями были проведены иммунологические пробы, позволяющих охарактеризовать иммунный статус больных. Методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов – IgA, IgG и IgM. Антинуклеарный фактор (АНФ) исследовался по Кунсу. IgM-РФ и С-реактивный белок (СРБ) выявляли с помощью теста латекс агглютинации. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации с полиэтиленгликолем 6000 по Haskova в модификации Б.А. Лемперта (1988).

Результаты/обсуждение

В первой группе, представленной, в основном пациентами с умеренной активностью, уровень АТ к Т3 и Т4 был изначально невысокий, АТ к Т4 0,127±0,013 е.о.п., АТ к Т3 0,110±0,013 е.о.п. и в результате лечения произошла нормализация данного показателя, АТ к Т4 0,098±0,010 е.о.п., АТ к Т3 0,058±0,011 е.о.п. Более выраженный эффект лечения наблюдался у больных, принимавших глюкокортекостероиды. В этой группе, по данным ИФА, наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества АТ к тиреоидным гормонам АТ к Т4 0,118±0,014 е.о.п., АТ к Т3 0,113±0,012 е.о.п. Снижение уровня антител под влиянием ГКС АТ к Т4 0,083±0,010 е.о.п., АТ к Т3 0,091±0,020 е.о.п. В III группе больных в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий произошло достоверное снижение уровня АТ к Т3 0,137±0,010 е.о.п., в результате терапии – АТ к Т3 0,117±0,001 е.о.п. Количества АТ к Т4 0,091±0,0009 е.о.п., после проведенных лечебно реабилитационных мероприятий: АТ к Т3 0,079±0,0008 е.о.п. (Таб. 1).

Содержание тиреоидных гормонов и АТ к ним у больных РА в зависимости от вида проводимой терапии (M±σ).

Терапия	n	Время обследования	Св. T_4 пмоль/мл	Св. T_3 пмоль/мл	АТ к T_4, е.о.п	АТ к T_3, е.о.п.
I	5	До лечения	15,4±1,2	3,98±1,18	0,127±0,013 *	0,110±0,013 *
		После лечения	14,3±0,9 (p=0,11)	4,1±0,69 (p=0,61)	0,098±0,01 (p=0,4)	0,085±0,011 (p=0,51)
II	6	До лечения	18,1±1,1	3,88±1,8	0,118±0,014 *	0,113±0,012 *
		После лечения	14,0±0,9 (p=0,02)	3,26±0,33 (p=0,0099)	0,083±0,01 (p=0,041)	0,091±0,02 (p=0,071)
III	4	До лечения	18,3±2,0	3,58±0,43	0,137±0,010 *	0,117±0,01*
		После лечения	15,7±0,5 (p=0,002)	4,31±0,38 (p=0,025)	0,091±0,009 (p=0,019)	0,079±0,008 (p=0,047)

Примечание: * – достоверные различия с группой доноров (p<0,05);

На фоне приема ГКС отмечается выраженное снижение уровня всех тиреоидных гормонов, по всей вероятности, связанное с нарушением функции передней доли гипофиза. Глюкокортикоиды, как эндогенные, секретирующиеся в ответ на стрессорные воздействия, так и экзогенные, являются мощными ингибиторами секреции ТТГ и высвобождения гормонов из щитовидной железы, подавляют T_4 – T_3 дейодирование. Кроме того, ГКС вызывают уменьшение уровня T_3 и T_4 за счет нарушения внутрисосудистой доставки тиреоидных гормонов на периферию. Прием глюкокортикоидов приводит к снижению концентрации тироксинсвязывающего глобулина, являющегося основным белком крови, который связывает до 85% T_3 и T_4 и ограничивает в строгих пределах фракцию свободных гормонов, регулируя скорость их доставки в свободный кровоток.

В первой группе, представленной, в основном пациентами с умеренной активностью заболевания, уровень АТ к Т3 иТ4 был изначально невысокий, и, несмотря но то, что в результате лечения произошла нормализация данного показателя, уменьшение его по сравнению с исходными значениями было недостоверным ($p<0,05$). Более выраженный эффект лечения наблюдался у больных, принимавших глюкокортекостероиды. В этой группе, по данным ИФА, наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества АТ к тиреоидным гормонам (достоверно к тироксину ($p>0,05$) и недостоверно к трийодтиронину ($p>0,05$)). Снижение уровня антител под влиянием ГКС вполне объяснимо их иммуносупресивным воздействием, а также выраженным противовоспалительным свойством. Отсутствие нормализации показателей АТ при лечении ГКС определяется, вероятно, тяжестью течения, высокой активностью, наличием внесуставных проявлений, то есть значительными сдвигами показателей иммунного статуса у больных, вошедших в эту группу. В III группе больных в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий произошло достоверное снижение уровня АТ к Т3 иТ4 ($p<0,05$), сопровождавшееся положительной клинико-лабораторной динамикой. Так, процент содержания АТ у данной группы пациентов при поступлении состьавил 57,1%, а при выписке произошло снижение до 42,8%. Что касается количества Т3и Т4, то при использовании данных методов лечения произошло снижение до нормы количества тироксина и возрастание до нормальных значений уровня трийодтиронина.

Выводы/заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии в комплексном лечении больных РА базисных препаратов, являющихся основой реабилитационных мероприятий и экстракорпоральных методов (плазмафереза), приводящих к значимому снижению интенсивности антителогенеза, нормализации уровня тиреоидных гормонов и уменьшению активности заболевания. Выявленная динамика исследуемых показателей позволяет использовать определение уровня АТ к тиреоидным гормонам в оценке эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий на стационарном этапе и прогнозировать уменьшение возможного поражения щитовидной железы в процессе лечения РА.

Применение в комплексном лечении больных РА иммуносупрессивных препаратов и особенно методов экстракорпоральной терапии приводит к выраженному снижению уровня антител к T_3 и T_4, при использовании ГКС наблюдается снижение и уровня тиреоидных гормонов, что ограничивает их применение при патологии щитовидной железы. Снижение количества антител к изученным гормонам при РА в период стационарного этапа реабилитации свидетельствует о положительном воздействии комплексной терапии на иммунные звенья патогенеза этих заболеваний.

Список литературы

1. Парамонова О.В., Романов А.И., Гонтарь И.П., Зборовский А.Б. Антителообразование к тиреоидным гормонам при ревматоидном артрите, как возможный механизм нарушения функции щитовидной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник, №1, 2008 г. – С. 91-93.

Paramonova OV, Romanov A.I., Gontar I.P., Zborovsky AB Antibody to thyroid hormones in rheumatoid arthritis, as a possible mechanism for dysfunction of the thyroid gland // Kremlin medicine. Clinical Bulletin, №1, 2008 – P. 91-93.

2. Емельянов Н.Н., Русанова О.А., Парамонова О.В., Гонтарь И.П., Зборовская И.А. Иммуносорбция аутотиреоидных антител как метод лечения хронического аутоиммунного тиреоидита // Врач-аспирант. – 2010. – № 6.1(43). – С. 122-128.

N.N. Yemelyanov, O.A. Rusanova, O.V. Paramonova, I.P. Gontar, I.A. ZborovskayaImmunosorption of autothyroid antibodies as a method of treatment of chronic autoimmune thyroiditis // PhD student. – 2010. – No. 6.1 (43). – P. 122-128.

3. Парамонова О.В., И.П. Гонтарь, О.А. Русанова Есть ли особенности в клинической картине ревматоидного артрита при сопутствующей патологии щитовидной железы? // Тезисы докладов. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» – Москва, – 2011. – С. 221.

Paramonova O.V.,GontarI.P., RusanovaO.A. Are there any features in the clinical picture of rheumatoid arthritis with concomitant pathology of the thyroid gland? // Abstracts. XVIII Russian National Congress "Man and Drugs" – Moscow, – 2011. – P. 221.

4. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Красильников А.Н., Парамонова О.В, Трофименко А.С., Маслакова Л.А., Емельянова О.И. Возможность изменения содержания антитиреоидных антител у больных с аутоимунным поражением щитовидной железы. //Актуальные проблемы современной ревматологии: сборник научных работ /под ред. Академика РАН А.Б. Зборовского, Волгоград 2016. С. 27.

Gontar I.P., Rusanova O.A., Krasilnikov A.N., Paramonova O.V., Trofimenko A.S., Maslakova L.A., Emelyanova O.I. The ability to change the content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroid disease. //Actual problems of modern rheumatology: a collection of scientific works / ed. Academician of the Russian Academy of Sciences A.B. Zborovsky, Volgograd 2016. P. 27.

5. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Патент России № 1582657. 1993. / Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф.

The method of obtaining magnetic polyacrylamide granules // Russian Patent No. 1582657. 1993. / Gontar I.P., ZborovskyAB, Levkin S.V., Sycheva GF.

УДК 616.5-002.525; 616.5-004.1

ИЗМЕНЕНИЯ АУТОИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Гонтарь И.П.[1], Русанова О.А.[1], Емельянова О.И.[1], Хортиева С.С.[2], Черкесова Е.Г.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Целью исследования являлся поиск диагностических и прогностических тестов и корреляционных связей между показателями антител к эластину и эластазе у больных СКВ и ССД с легочной патологией. Было сформировано три группы. Первую группу составили 42 человека с диагнозом ССД, вторую – 65 человек с диагнозом СКВ, и контрольную группу составили 30 здоровых доноров. АТ к эластину и эластазе определяли в сыворотке крови вариантом непрямого иммуноферментного метода с применением нерастворимых форм с повышенным содержанием антигена по оригинальной технологии Гонтаря и соавторов (1990 г). Верхняя граница нормы АТ к эластину при ССД в пределах 0,131 е.о.п., антител к эластазе 0,131 е.о.п. Значения антител к эластину в группе больных ССД составляли 0,125±0,068 е.о.п.; к эластазе 0,143±0,071 е.о.п. Уровень антител к эластину у больных ССД с поражением легких составил 0,149±0,074 е.о.п., к эластазе 0,146±0,043 е.о.п. Значения антител к эластину в группе больных СКВ составляли 0,135±0,077 е.о.п.; к эластазе составили 0,158±0,067 е.о.п. Уровень антител к эластину у больных СКВ с поражением легких составил 0,132±0,071 е.о.п., к эластазе 0,149±0,071 е.о.п. Определяя антитела к эластину и эластазе вариантом иммуноферментного метода на ранних стадиях системной склеродермии можно прогнозировать поражение легочной паренхимы, проявляемой различной клинической симптоматикой, и усугубление процессов фиброзирования.

Ключевые слова: антитела, эластин, эластаза, системная склеродермия, системная красная волчанка, поражение легких.

AUTOIMMUNITY ISSUES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH PREDOMINANT PULMONARY INVOLVEMENT

Gontar' I.P.[1], Rusanova O.A.[1], Emelyanova O.I.[1], Khortieva S.S.[2], Cherkesova E.G.[2]

[1]FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky» Volgograd, Russian Federation;

[2]FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

The objective of the study was to search for diagnostic and prognostic tests and correlations between elastin and elastase antibody values in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma and pulmonary conditions. The first group comprised 42 individuals with systemic scleroderma diagnosis, the second group –– 65 individuals with systemic lupus erythematosus diagnosis; the control group comprised 30 healthy doors. Elastin and elastase antibodies were determined in the blood serum by way of indirect immunoenzyme assay using insoluble forms with elevated antigen content under technology by Gontar' et al (1990). The upper normal level of elastin antibodies in systemic scleroderma is about 0.131 absorbance units, of elastase antibodies –– 0.131 absorbance units. The value of elastin antibodies in the group of systemic scleroderma patients was 0.125±0.068 absorbance units, elastase antibodies –– 0.143±0.071 absorbance units. The level of antibodies in systemic scleroderma patients with lung involvement was 0.149±0.074 absorbance units, of elastase antibodies –– 0.146±0.043 absorbance units. The value of elastin antibodies in the group of patients with systemic lupus erythematosus was 0.135±0.077 absorbance units, of elastase antibodies –– 0.158±0.067 absorbance units. The level of elastin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus with lung involvement was 0.132±0.071 absorbance units, of elastase antibodies 0.149±0.071 absorbance units. By determining elastin and elastase antibodies by way of immunoenzyme assay in patients with early systemic scleroderma one can predict lesion of pulmonary parenchyma manifesting as various clinical signs, and aggravation of fibrosis.

Key words: antibodies, elastin, elastase, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, pulmonary involvement.

Введение/цель

Актуальность изучения эластина в качестве антигена определяется большой распространенностью его в органах и тканях, подвергающихся

значительным деформациям под воздействием нагрузок (связки, кожа, легкие, сосуды). Эластазы, в свою очередь, представляют интерес не только в качестве основных участников катаболизма эластина, но и как медиаторы воспалительных процессов. Проблема дисбаланса в системе эластин-эластаза прослеживается на примере хронической обструктивной болезни легких. Самой популярной в современной теории возникновения ХОБЛ является гипотеза нарушения протеазно-антипротеазного и оксидантно-антиоксидантного равновесия. Эластин составляет около 2,5% от сухого веса легочной ткани, однако его роль в поддержании тонуса и предотвращении экспираторного коллапса терминальных отделов нижних дыхательных путей является первостепенной. Поскольку лёгочная ткань не способна к регенерации, разрушение эластина в стенках альвеол ведёт к потере легкими эластичных свойств и развитию эмфиземы. Помимо деградации эластина легочной паренхимы в очаге воспаления, эластаза подвергает лизису фосфатидилсериновые рецепторы, ответственные за инициацию фагоцитоза и элиминацию погибших клеток, тем самым оказывая провоспалительный эффект. Интерстициальное заболевание легких является частым осложнением системной склеродермии и системной красной волчанки, приводящим к снижению качества жизни, что делает особенно актуальной диагностику раннего вовлечения легких в патологический процесс.Актуальность изучения эластина и эластазы в качестве морфологического субстрата интерстициальной ткани легких и бронхов различного калибра. Нарушение обмена эластина, появление измененных растворимых изоформ с последующим включением механизмов аутоиммунитета обуславливают причастность изучаемого биополимера к патогенезу полиорганной патологии при системном склерозе. В катаболизме эластина принимают участие ферменты с широкой субстратной специфичностью – эластазы. Именно от равновесия в динамической системе эластин – эластаза зависит физиологическое функционирование органов и тканей, содержащих эластические волокна: коже, связках, легких и стенках кровеносных сосудов. Избыточная продукция нейтрофильной эластазы либо невозможность ее адекватного ингибирования наблюдается при целом

ряде заболеваний легких, из которых наиболее значимыми являются острый респираторный дистресс-синдром, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и муковисцидоз. Антитела к эластину и эластазе являются своеобразными предикторами развития легочной патологии при ССД и СКВ. Аутоиммунное воспаление при данных патологиях в настоящее время рассматривается как один из факторов риска развития легочной патологии и требует дальнейшего детального изучения.

Цель:совершенстование иммунологической диагностики системной склеродермии и системной красной волчанки с помощью иммобилизированных форм эластина и эластазы.

Материалы и методы

Отбор больных для исследования производили среди пациентов, отделения ревматологии МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» города Волгограда. Было сформировано три группы. Первую составили 65 человека с диагнозом СКВ. Из них 60 женщин (92,3%) и 5 мужчин (7,7%) в возрасте от 18 до 68 лет. Средний возраст больных составил 42,5±12,1 лет. Диагноз СКВ верифицировался с помощью диагностических критериев ACR в редакции 1997 года. Вторую: 42 человека с диагнозом ССД, верифицированным по диагностическим критериям ACR/EULAR 2013г., не имеющие критериев исключения. Среди больных системной склеродермией было 11 мужчин и 31 женщина в возрасте от 22 до 72 лет. Средний возраст больных составил 44,1±15,4 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц – доноров Волгоградской областной станции переливания крови, прошедших тщательное медицинское обследование и не имеющих критериев исключения.

АТ к эластину и эластазе определяли в сыворотке крови методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием магнитосорбентов, которые представляют собой полиакриламидные гранулы размером 10-100 мкм с магнитным материалом в центре, содержащие антиген в поверхностном слое.

Магнитосорбенты синтезировали методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота. В качестве антигена использовали

коммерчиские препараты эластина легких человека и свиной панкреатической эластазы (Sigma-Aldrich, США). Применяли оптимальные количества иммобилизированных эластина (1,5 мкг/мл), эластазы (2,5мкг/мл) и рабочего разведения сыворотки (1:200). Результаты оценивали с помощью ИФА- ридера MultiscanEX (ThermoElectronCorp,. КНР) при длинне волны 450нм и выражали в единицах оптической плотности (ед). Точки распределения положительных и отрицательных результатов, рассчитанные с помощью ROC-анализа с использованием группы здоровых лиц, были равны 0,104 ед. для антител к эластину и 0,113 для антител к эластазе. Если показатели были меньше данных значений, их считали отрицательными. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 12.0. Рассчитывали средние арифметические значения (M) и среднеквадратичное отклонение. Для корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена.

Результаты/обсуждение

У пациентов с ССД по сравнению с контролем выявили значительное увеличение частоты образования антител к эластазе (52%), и эластину (38%). Верхняя граница нормы АТ к эластину в пределах 0,104 е.о.п., антител к эластазе 0,113 е.о.п. Антитела к эластину в группе больных ССД составляли 0,125±0,068 е.о.п. Значение АТ к эластазе составило 0,143±0,071 е.о.п. Поражение легких было самым распространенным висцеральным проявлением в группе больных ССД и включало в себя базальный пневмофиброз – 20 (47,6%), легочную гипертензию – 11 (26,2%) и адгезивный плеврит – 7 (16,7%). %. В половине случаев поражение легких носило бессимптомный характер и выявлялось при дополнительных обследованиях: рентгенографии органов грудной клетки, исследовании функции внешнего дыхания, ЭхоКГ, проводившихся для определения степени тяжести висцеритов и дифференциальной диагностики с сердечной недостаточностью. Уровень антител к эластину при наличии клинических проявлений патологии дыхательной системы составил 0,149±0,0174 е.о.п. Повышенный уровень антител к эластину и эластазе ассоциировался у больных с поражением легких (базальный пневмофиброз – 20 (47,6%), легочную гипертензию – 11

(26,2%) и адгезивный плеврит – 7 (16,7%). Анализ результатов показал, что статистически значимое повышение концентрации антител к эластину выявляется в группе больных с поражением легочной системы (p<0,003). Антитела к эластазе выявляются в пределах 0,146±0,082 е.о.п., что существенно превышало средние показатели в исследуемой группе (Таб. 1).

Таблица 1

Уровень антител к эластину и эластазе в зависимости от наличия клинико-иммунологических проявлений.

Клиничекая патология	Концентрация антител к эластину, е.о.п. M±SD	Концентрация антител к эластазе, е.о.п. M±SD
Без проявления патологии	0,104	0,113
ССД	0,125±0,068*	0,143±0,071
СКВ	0,135±0,077	0,158±0,067**
ССД с поражением дыхательной системы	0,149±0,0174**	0,146±0,082*
СКВ с поражением дыхательной системы	0,132±0,071	0,149±0,071

*p<0,05; ** p<0,001

У пациентов с СКВ по сравнению с контролем выявили значительное увеличение частоты образования антител к эластазе (78%) и эластину (41%). Средние значения антитела к эластину в группе больных СКВ составляли 0,135±0,077 е.о.п. Значение АТ к эластазе составило 0,158±0,067 е.о.п. Повышенный уровень антител к эластину и эластазе ассоциировался у больных с поражением легких (базальный пневмофиброз – 33 (50,7%), легочную гипертензию – 16 (24,6%) и адгезивный плеврит – 11 (16,9%). Уровень антител к эластину у больных СКВ с поражением легких составил

0,132±0,071 е.о.п., у эластазе 0,149±0,071 е.о.п, что существенно превышало средние показатели в исследуемой группе.

Выводы/заключение

Полученные результаты стоит рассматривать в свете участия антител к эластину в патогенезе указанных клинических проявлений, поскольку именно легкие являются одним из морфологических мест концентрации эластиновых волокон. Нарушение обмена эластина и эластазы, появление измененных растворимых изоформ с последующим запуском механизмов аутоиммунитета обуславливает причастность изучаемого биополимера к патогенезу полиорганной патологии при ССД и СКВ. Определяя антитела к эластину и эластазе в сыворотке крови в качестве критерия активности заболевания, вариантом иммуноферментного метода при системной склеродермии можно прогнозировать поражение легочной паренхимы (острый респираторный дистресс-синдром, хроническая обструктивная болезнь легких и муковисцидоз), проявляемой различной клинической симптоматикой, и усугубление процессов фиброзирования. Диагностически-прогностического значения уровня антител к эластину и эластазе и корреляционные связи между этими показателями у больных ССД и СКВ представляют собой вариант исследования, способный повысить качество диагностики ревматических заболеваний и своевременность терапии.

Список литературы

1. Ненашева Н.В., Матасова Н.А., Кочнева Л.И., Аветисова Э.Р., Зборовский А.Б. Антителообразование к системе эластин-эластаза у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ / под ред. Академика РАМН А.Б.Зборовского/. – Вып. XXVI, Волгоград. – 2009. – С.57-58.

Nenasheva, N.V., Matasova, N.A., Kochneva, L.I., Avetisova, E.R., Zborovsky, A.B. Antibody formation to the elastin-elastase system in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic

scleroderma // Actual problems of modern rheumatology. Collection of scientific works / ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences AB Zborovsky. – Vol. XXVI, Volgograd. – 2009. – P.57-58.

2. Аутоиммунитет к эластину и эластазе у больных систем-ной красной волчанкой и системной склеродермией / Н.А. Матасова, Н.В. Ненашева, Л.И. Кочнева, Э.Р. Аветисова // Актуальные проблемы современной ревматологии. Сборник научных работ / под ред. Академика РАМН А.Б.Зборовского/. – Вып. XXVII, Волгоград. – 2010. – С.64-65.

Autoimmunity to elastin and elastase in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma / N.A. Matasova, N.V. Nenasheva, L.I. Kochneva, E.R. Avetisov // Actual problems of modern rheumatology. Collection of scientific works / ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences AB Zborovsky. – Vol. XXVII, Volgograd. – 2010. – P.64-65.

3. Гонтарь И.П., Ненашева Н.В., Матасова Н.А., Аветисова Э.Р., Кочнева Л.И., Парамонова О.В., Зборовская И.А. Антителообразование к эластину и эластазе у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани// Медицинский альманах. – 2012. – №2 (21). – С.79 – 81.

Gontar I.P., Nenasheva N.V., Matasova N.A., Avetisova E.R., Kochneva L.I., Paramonova O.V., Zborovskaya I.A. Antibody formation to elastin and elastase in patients with diffuse connective tissue diseases // Medical Almanac. – 2012. – №2 (21). – P. 79 – 81.

4. Русанова О.А., Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Шилова Л.Н., Зборовская И.А. Аутоиммунное звено в динамической системе эластин-эластаза у больных системной склеродермией с преимущественным поражением легких. // Всероссийский конгресс «Боткинские чтения», 2008 г., С. 328-330.

Rusanova O.A., Gontar I.P., Emelyanova O.I., Shilova L.N., Zborovskaya I.A. Autoimmune link in the dynamic system of elastin-elastase in patients with systemic scleroderma with primary lung damage. // All-Russian Congress "Botkin Readings", 2008, P. 328-330.

5. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И. Показатели аутоиммунного звена системы эластин-эластаза у больных системной склеро-

дермией с преимущественным поражением легких. // Дни ревматологии в Санкт Петербурге. Сборник тезисов. – 2018. – С. – 54-55.

Gontar I.P., Rusanova O.A., Emelyanova O.I. Indicators of an autoimmune component of the elastin-elastase system in patients with systemic scleroderma with primary lung damage. // Days of Rheumatology in St. Petersburg. Collection of theses. – 2018. – P. – 54-55.

6. Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.И., Емельянов Н.И. Иммобилизированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике системной склеродермии. // // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге. Сборник тезисов.- 2018. – С. – 56-58.

Gontar I.P., Emelyanova OI, Rusanova OI, Emelyanov N.I. Immobilized antigenic preparations with magnetic properties in the diagnosis of systemic scleroderma. // // Days of Rheumatology in St. Petersburg. Collection of theses.- 2018. – p. – 56-58.

7. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Патент России № 1582657. 1993. / Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф.

УДК 616.72-002.772

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОИММУНИТЕТА К ТИРОКСИНУ И ТРИЙОДТИРОНИНУ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Гонтарь И.П.[1], Русанова О.А.[1], Емельянова О.И.[1], Парамонова О.В.[2], Бондаренко Е.А.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Изучена диагностическая ценность метода определения антител к тиреоидным гормонам (трийодтиронину и тироксину) у больных ревматоидным артритом в сочетании с поражением щитовидной железы и без клинических проявлений тиреоидной патологии. Установлено, что наиболее эффективной дифференциации больных с сочетанной патологией от других категорий пациентов достигали измеряя уровень антитиреоидных антител, производя выбор точки разделения при помощи отношений правдоподобия положительных и отрицательных результатов. Показано, что определение атитиреоидных антител иммуноферментным методом с использованием иммобилизированных форм магнитоуправляемого сорбента является достаточно чувствительным методом для диагностики поражения щитовидной железы у больных ревматоидным артритом и может использоваться для уточнения отдельных звеньев иммунопатогенеза ревматоидного артрита. Использование определения аутотиреоидных антител в качестве диагностического теста целесообразно проводить в комплексе с другими методами диагностики. Контроль за уровнем данных антител может служить критерием эффективности проводимой терапии и может способствовать прогнозированию течения клинических форм заболевания наряду с традиционными клинико-лабораторными показателями, а также использоваться для коррекции применения некоторых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидные гормоны, антитела к гормонам щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит.

INFORMATIVE VALUE OF PARAMETERS OF AUTOIMMUNITY TO THYROXIN AND TRIIODOTHYRONINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Gontar' I.P.[1], Rusanova O.A.[1], Emelyanova O.I.[1], Paramonova O.V.[2], Bondarenko E.A.[2]

[1]FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky» Volgograd, Russia;

[2]FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

The authors studied the diagnostic value of a method to determine antibodies to thyroid hormones (thyroxin and triiodothyronine) in patients with rheumatoid arthritis combined with thyroid gland lesions, without clinical presentations of thyroid gland abnormality. It was established that the most effective method of distinguishing patients with a combined condition from other patients consisted in measuring the concentration of antithyroid antibodies via choosing the cutoff point using the likelihood ratio between positive and negative results. Determining antithyroid antibodies with immunoenzyme assay using immobilized forms of magnetically controlled sorbent was demonstrated to be a quite sensitive method for diagnosis of thyroid involvement in patients with rheumatoid arthritis; the method can be employed to specify certain components of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. It appears reasonable to administer the test for autothyroid antibodies as a component of a complex of diagnostic procedures. Monitoring the concentration of these antibodies can serve as a criterion of effectiveness of administered therapy; it can help in predicting the course of specific clinical forms of the disease, along with conventional clinical and laboratory findings. The test can also be used for modification of the dose of some medications.

Key words: thyroid gland, thyroid hormones, antibodies to thyroid hormones, chronic autoimmune thryoiditis, rheumatoid arthritis.

Введение/цель

Проблема ревматических заболеваний (РЗ) актуальна не только для России – она беспокоит медицинскую общественность во всем мире. Об этом свидетельствует провозглашение по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) первого десятилетия XXI в. Декадой костей и суставов («Bone and Joint Decade», 2000–2010) [3]. Это обусловлено преж-

де всего широчайшей распространенностью и разнообразием ревматических заболеваний. РЗ объединяют более 100 различных воспалительных, невоспалительных и метаболических болезней и синдромов, проявляющихся патологией суставов и околосуставных мягких тканей, позвоночника, мышц, хрящей и костей, а также системным поражением соединительной ткани.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, которое приводит к хроническому воспалению суставов, кроме того, поражаются околосуставные и некоторые другие ткани, органы и системы организма, поэтому ревматоидный артрит относят к системным заболеваниям. В основе РА лежит хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке суставов, обусловленный развитием местной иммунной реакции с образованием агрегированных иммуноглобулинов, к Fc-рецепторам которых образуются аутоантитела, называемые ревматоидными факторами. Аутоантитела могут формировать иммунные комплексы, соединяясь как с C1g-компонентом комплемента, так и с другими белками. Патогенез большинства внесуставных (системных) проявлений РА связан с развитием иммунокомплексного васкулита, а также с непосредственным повреждением различных тканей активированными лимфоцитами и аутоантителами [2].

В настоящее время РА рассматривается как хроническое системное воспалительное заболевание, приводящее к поражению не только суставов и околосуставных тканей, но и вегетативной и центральной нервных систем, эндокринной системы, с возможным нарушением их взаимосвязи, которая приводит к дополнительному осложнению течения основного заболевания [2].

Клиницистам известны частые проявления патологии функции эндокринных желез у больных РА в виде зоба, гипотиреоза, хронической надпочечниковой недостаточности и др. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) увеличивают активность метаболических процессов, стимулируют липогенез, усиливают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, активизируют глюконеогенез и гликогенолиз. [5].

В доступной литературе сведений о процессах антителообразования к тиреоидным гормонам при ревматических заболеваниях не найдено. Поэтому возникла необходимость в изучении возможности определения аутоантител непосредственно к тетра- и трийодтиронину (Т4 и Т3), а также их роли и влияния на тиреоидную функцию у больных РА.

Цель исследования: **и**зучить функциональную активность ЩЖ при РА, а также оценить степень и характер ее поражения и выявить особенности антителогенеза к Т3 и Т4 у больных РА в зависимости от активности и системных проявлений основного заболевания.

Материал и методы

Обследовано 75 больных РА, из них 61 (81,4%) женщина и 14 (18,6%) мужчин в возрасте от 25 до 78 лет. Средняя продолжительность заболевания – 9,47±8,83 лет. Оценка активности ревматологического процесса проводилась на основании клинических данных, иммунобиохимических показателей и индекса DAS 28 (Disease Activity Score). Суставная форма РА отмечалась у 45 (60%)человек, причем 23 (51%) из них имели полисуставную форму заболевания. Системные проявления РА отмечены у 30 (40%) человек. У 11 (14,6%) больных РА обнаружена тиреоидная патология в случаев (при 0,4–2% в общей популяции). Кроме того, обследовано 25 больных РА с сопутствующей аутотиреоидной патологией (АТП). Все пациенты были женщины, в возрасте от 21 до 77 лет (средний возраст – 55,16±15,3 лет). Продолжительность РА – 5,08±3,29 лет. Средняя продолжительность клинически выраженной патологии ЩЖ – 3,82–3,21 лет. Группой контроля служили 35 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 56 лет (22 женщины и 11 мужчин) – доноры станции переливания крови, прошедшие тщательное обследование. Больные отбирались по мере поступления в стационар ревматологического отделения Клинической больницы № 25 г. Волгограда, после клинического, лабораторного и инструментального обследований. Информационное согласие было получено от всех пациентов. Иммуноферментным методом выполнялось определение количества тиреоидных гормонов – тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4

(FT4), общего Т3 («Алкор-Био», Россия) и свободного Т3 (FT3) («НВО Иммунотех», Россия). Содержание антител к Т3 (анти-Т3) и Т4 (анти-Т4) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в нашей модификации с получением нерастворимых форм гормонов Т3 и Т4. [1, 5]. Результаты выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении более чем на 2σ величин экстинции контрольной группы.

Результаты/обсуждение

Установлено, что большинство пациентов РА по сравнению с доноpами имели повышенный титр к Т3 и Т4: для антиТ3 – 0,143±0,03 е.о.п (у здоровых лиц 0,028±0,008 е.о.п.) и для анти-Т4 – 0,146±0,05 е.о.п. (у здоровых лиц 0,034±0,008 е.о.п.). Достаточно высокая частота выявления антител к Т3 (в 39%) и Т4 (в 45%) у больных РА послужила основанием детального исследования процессов аутоантителообразования к тиреоидным гормонам при РА.

Поскольку выявленные антитела к тиреоидным гормонам в сыворотке крови у лиц с РА и АТП отсутствовали у доноров, проведена количественная оценка эффективности использования антител в качестве критерия, дифференцирующего наличие аутотиреоидной патологии у больных РА. Трудности дифференциальной диагностики поражения щитовидной железы при РА и АТП из-за схожести клинических проявлений обусловила необходимость построения характеристических кривых. Кроме того, была изучена взаимосвязь содержания количества тиреоидных антител у больных РА с сопутствующей АТП и здоровых лиц.

Установлено, что наличие антител к тиреоидным гормонам (для анти-Т4 площадь под кривой составила 0,829, p=0,04; ДИ=0,750–0,907, а для анти-Т3 AUC составила 0,783, p=0,047; ДИ=0,691–0,875), позволяют отличить больных РА от группы пациентов РА с сопутствующей тиреоидной патологией. При этом точка отсечения составила для анти-Т4 – 0,204 е.о.п. (чувствительность 17,6%, специфичность 98,6%) и для анти-Т3 – 0,190 е.о.п. (чувствительность 35,3%, специфичность 98,4%). Выявлено, что значения уровня антител к Т4 (AUC=0,829) точнее, чем коли-

чество антител к Т3 (AUC=0,783) способны выделять больных РА без поражения щитовидной железы от группы лиц РА с тиреоидной патологией, несмотря на более высокий уровень чувствительности для количества антител к Т3. Однако, учитывая достаточно пологий характер кривых, использование этих параметров в качестве диагностического теста целесообразно проводить в комплексе с другими методами (лабораторным – определение концентрации тиреоидных гормонов, уровня ТТГ; инструментальным – ультразвуковое исследование щитовидной железы).

Наиболее эффективной дифференциации больных с сочетанной патологией от других категорий пациентов достигали при помощи измерения уровня антитиреоидных антител, производя выбор точки разделения при помощи отношений правдоподобия положительных (LRP) и отрицательных (LRN) результатов. Этот метод позволяет исключить в 100% случаев наличие патологии щитовидной железы (LRN имеет весьма низкое значение, равное 0,12), а также способен продемонстрировать достаточно высокую вероятность наличия тиреоидной патологии (LRP=4,2). R.C. Jenkins et A.P. Weetman [7] указывают на то, что тиреоидные гормоны принимают участие в процессах иммуногенеза и антителообразования, поэтому наличие патологии ЩЖ может являться фактором, способствующим хроническому течению РА. При вовлечении ЩЖ в течение РА происходит усиление патологического процесса, утяжеление его течения, а также меняется тактика лечения данных пациентов (назначение препаратов в средних дозах не дает желаемого эффекта). С другой стороны, это можно объяснить тем, что кроме аутоиммунных механизмов в повреждении ЩЖ важную роль играет непосредственное влияние «провоспалительных» цитокинов которые могут усиливать иммунные реакции, вступать во взаимодействие с рецепторами тиреотропина и дополнительно стимулировать продукцию гормонов ЩЖ. ЩЖ экспрессирует интерлейкины, когда подвергается воздействию циркулирующих иммунных комплексов (которые при РА образуются в избыточном количестве), а цитокины, в свою очередь, сти-

мулируют пролиферацию фибробластов, избыточную выработку коллагена и гликозаминогликанов, приводящую к сужению суставной щели, образовании костных выростов и снижению функциональной активности сустава [1, 4].

Выводы/заключение

При РА обнаружена новая группа аутоантител – антитела к тиреоидным гормонам (тироксину и трийодтиронину), определение которых в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием иммобилизированных форм магнитоуправляемого сорбента может использоваться для уточнения отдельных звеньев иммунопатогенеза РА, улучшения качества диагностики висцеральных поражений (щитовидная железа) данного заболевания. Контроль за уровнем антител к гормонам щитовидной железы может служить критерием эффективности проводимой терапии, прогнозирования клинических форм заболевания наряду с традиционными клиниколабораторными показателями и использоваться для коррекции применения некоторых лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Красильников А.Н., Парамонова О.В, Трофименко А.С., Маслакова Л.А., Емельянова О.И. Возможность изменения содержания антитиреоидных антител у больных с аутоимунным поражением щитовидной железы. //Актуальные проблемы современной ревматологии: сборник научных работ /под ред. Академика РАН А.Б. Зборовского, Волгоград 2016. С. 27.

2. Парамонова О.В., Романов А.И., Гонтарь И.П., Зборовский А.Б. Антителообразование к тиреоидным гормонам при ревматоидном артрите, как возможный механизм нарушения функции щитовидной железы // Кремлевская медицина. Клинический вестник, №1, 2008 г. – С. 91-93.

3. Парамонова О.В., И.П. Гонтарь, О.А. Русанова Есть ли особенности в клинической картине ревматоидного артрита при сопутствующей патологии щитовидной железы? // Тезисы докладов. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» – Москва, – 2011. – С. 221.

4. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Патент России № 1582657. 1993. / Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф.

5. Емельянов Н.И., Русанова О.А., Парамонова О.В., Гонтарь И.П., Зборовская И.А. Иммуносорбция аутотиреоидных антител как метод лечения хронического аутоиммунного тиреоидита // Врач-аспирант. – 2010. – № 6.1(43). – С. 122-128.

УДК 616.5-004.1:616.8

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДРУГИХ ПАРАМЕТРОВ

Грехов Р.А.[1,2], Кедрова В.Л.[3], Сулейманова Г.П.[4], Коренская Е.Г.[2], Александров А.В.[1,2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский Институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

[3] ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград, Россия;

[4]ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет», Волгоград, Россия

У больных системной склеродермией были изучены механизмы психологической защиты в зависимости от активности заболевания. Данные, которые мы получили, указывают на существенное напряжение психологических защитных механизмов у пациентов с третьей степенью активности заболевания, причем природа такой защиты преимущественно заключается или в «умственной» переработке конфликта, или полном «вытеснении» психотравмирующей ситуации с использованием старого детского опыта регрессии в совладании с заболеванием, что приводит к неэффективному «псевдо-разрешению» внутреннего конфликта.

Ключевые слова: системная склеродермия, активность заболевания, психологические защитные механизмы.

STUDY OF MECHANISMS OF PSYCHOLOGICAL DEFENSES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS DEPENDING ON ACTIVITY OF THE DISEASE AND OTHER INDICES

Grekhoff R.A.[1,2], Kedrova V.L.[3], Suleimanova G.P.[4], Korenskaya E.G.[2], Aleksandrov A.V.[1,2],

[1]FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky» Volgograd, Russia;
[2]FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia;
[3] Volgograd City Emergency Hospital No25, Volgograd, Russia;
[4]FSAEI HE «Volgograd State University», Volgograd, Russia

We studied the psychological defense mechanisms in patients with systemic sclerosis depending on activity of the disease. The data we obtained indicate a much greater intensity of the psychological defense mechanisms in patients with a third degree of the disease activity, and the nature of protection is predominantly either a "mental" way of experiencing the conflict, or complete "expulsion" of psychotraumatic experiences using previous regressive experience of coping with the disease, providing non effective "pseudo-resolution" of internal conflict.

Key words: systemic sclerosis, disease's activity, psychological defense mechanisms.

Введение/цель

Системная склеродермия как заболевание часто сопровождается развитием патологической реакции личности на болезнь, которая проявляется переживанием страха, тревоги, внутреннего напряжения. В стремлении избавиться от неприятных эмоциональных состояний у человека вырабатываются защитные механизмы, которые «ограждают» сферу сознания от негативных, травмирующих личность эмоций путем игнорирования реальной ситуации.

Психологическая защита представляет собой широко распространенный механизм, направленный на предотвращение расстройств поведения и физиологических процессов, однако использование защитных механизмов приводит к невротической адаптации – приспособлению к негативной ситуации, которая в конечном итоге способствует формированию невротических черт характера личности пациентов.

Целью работы было изучить механизмы психологической защиты (ПЗ) у больных системной склеродермией (ССД) в зависимости от активности заболевания.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 54 больных с достоверным диагнозом ССД. Средний возраст составил 45,59 ± 1,65 года. Средняя продолжительность заболевания 4,42 ± 0,44 лет.

Изучение психологических защит проводилось с помощью опросника «Индекс жизненного стиля» [1], основанного на психоэволюционной теории эмоций Роберта Плутчика и структурной теории личности Генри Келлермана.

Психодиагностическая система Плутчика-Келлермана позволяет выявить и охарактеризовать структуру защитных механизмов личности, установить напряженность (выраженность) каждого из восьми типов ПЗ:

A. Denial / отрицание – недостаточное осознание определенных событий, переживаний и ощущений, которые причинили бы человеку боль при их признании.

B. Repression / вытеснение – исключение из сознания какой-либо идеи или личного опыта и связанных с ними эмоций.

C. Regression / регрессия – возвращение в условиях стресса к онтогенетически более ранним и менее зрелым типам поведения.

D. Compensation / компенсация – интенсивные попытки исправить или как-то восполнить собственную реальную или воображаемую физическую или психическую неполноценность.

E. Projection / проекция – неосознаваемое отвержение собственных эмоционально неприемлемых мыслей, установок или желаний и приписывание их другим людям.

F. Displacement / замещение – разрядка эмоции гнева на объекты, воспринимаемые индивидом, как менее опасные, чем те, которые действительно вызывают гнев.

G. Rationalization / интеллектуализация – неосознаваемый контроль над эмоциями и импульсами за счет выраженной зависимости от рациональной интерпретации ситуации.

H. Reactionformation / реактивные образования – неосознаваемое отвержение собственных эмоционально неприемлемых мыслей, установок, желаний благодаря развитию противоположных этим желаниям установок и форм поведения.

Итоговое представление результатов осуществляется по процентильно нормализованной шкале, в виде октоциклограммы для последующего анализа. При этом геометрическая фигура, представляющая профиль здоровых лиц, приближается к кругу без значительного доминирования каких-либо отдельных видов ПЗ.

Результаты/обсуждение

Определение интенсивности использования основных механизмов ПЗ у больных ССД показало напряженность защит «Реактивные образования» (95,03 ± 0,84 баллов по 100-балльной процентильной нормализованной шкале), «Проекция» (75,19 ± 2,47), «Интеллектуализация» (71,74 ± 3,11) и «Вытеснение» (73,87 ± 2,9).

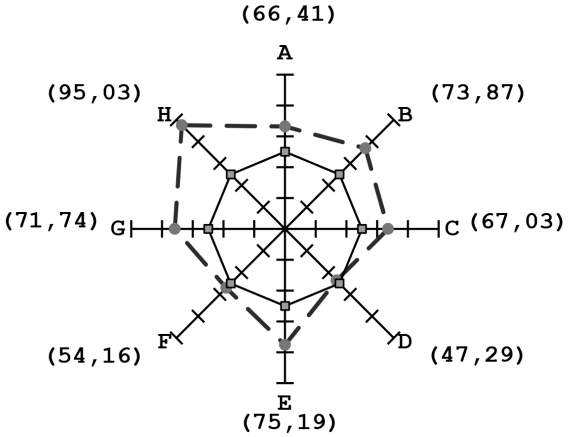

Рисунок 4. Показатели напряженности типов ПЗ у больных ССД

Было проведено изучение этих показателей в группе больных ССД с I (n=12), II (n=37) и III (n=5) степенями активности патологического процесса (таблица 1).

Наиболее информативные различия были получены в группе больных ССД с I и III степенью активности патологического процесса (p<0,05). В группе больных с I степенью активности показатели напряженности таких ПЗ как «Вытеснение» (B) и «Регрессия» (C) были достоверно ниже по сравнению со средними в общей группе, а достоверное наибольшее напряжение было отмечено по шкале ПЗ «Интеллектуализация» (G). В группе больных с III степенью активности достоверное наибольшее напряжение было отмечено по шкалам «Проекция» и «Замещение», а показатели напряженности такого психологического механизма защиты как «Отрицание» были достоверно ниже и приближены к средним по нормативной выборке.

Таблица 1

Показатели напряженности типов ПЗ у больных ССД в зависимости от степени активности заболевания

Типы ПЗ		**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**	**H**
Общая (n=54)	M m	66,41 2,08	73,87 2,43	67,03 2,9	47,29 4,68	75,19 2,47	54,16 3,46	71,74 3,11	95,03 0,84
I акт. (n=12)	M m	62,16 3,34	51,09 3,10**	54,00 3,2*	48,41 4,97	70,33 4,1	54,08 4,03	80,9 2,91*	92,66 3,46
II акт. (n=37)	M m	70,40 4,31	63,10 4,83	67,24 3,11	48,56 5,01	74,18 3,67	52,56 3,78	74,48 4,14	90,97 1,52
III акт. (n=5)	M m	51,4 3,4*	87,8 4,65	74,2 5,42	35,00 3,98	93,20 2,57*	69,8 2,29*	79,6 4,17	95,2 0,8

Примечание: *- p<0,05; ** – p<0,01.

Была изучена напряженность механизмов ПЗ в зависимости от возраста больных ССД. Результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение показателей напряженности типов ПЗ в зависимости от возраста больных ССД

Типы ПЗ		**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**	**H**
Общая (n=54)	M m	66,41 2,08	73,87 2,43	67,03 2,9	47,29 4,68	75,19 2,47	54,16 3,46	71,74 3,11	95,03 0,84
до 30 лет (n=6)	M m	61,40 4,31	79,16 4,83	7,2 3,11	54,00 5,01	81,18 3,67	**79,33 2,34***	73,00 4,14	88,97 1,52
31-40 лет (n=12)	M m	**77,58 4,64***	63,25 4,9	67,25 6,7	60,66 4,7	79,83 6,9	50,33 7,03	80,59 5,91	88,83 3,3
41-50 лет (n=21)	M m	69,71 5,4	65,8 4,65	61,2 5,42	40,19 3,98	75,74 2,57	49,8 2,29	**80,33 2,7***	95,2 1,8
>51 (n=15)	M m	**56,33 4,38***	**64,13 4,38***	65,46 3,64	43,8 3,39	67,6 4,21	52,2 5,7	66,2 4,43	92,2 1,48

Примечание: *- $p<0,05$.

Согласно полученным данным, у больных ССД в возрасте до 30 лет наиболее часто использовалось «Замещение» (F), от 30 до 40 лет – «Отрицание» (A), от 40 до 50 лет «Интеллектуализация» (G). В группе больных старше 50 лет напряженность механизмов ПЗ «Отрицание» и «Вытеснение» была достоверно ниже по сравнению с группой в целом.

При изучении использовании механизмов ПЗ в зависимости от длительности течения ССД были получены следующие данные.

Таблица 3

Распределение показателей напряженности типов ПЗ в зависимости от длительности заболевания

Типы ПЗ		**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**	**H**
Общая (n=54)	M m	66,41 2,08	73,87 2,43	67,03 2,9	47,29 4,68	75,19 2,47	54,16 3,46	71,74 3,11	95,03 0,84
<6 лет (n=38)	M m	70,40 4,31	**62,68** **4,3***	60,5 2,4	48,00 5,10	72,21 3,70	52,94 1,34	76,21 4,41	90,76 1,25
6-10 лет (n=15)	M m	**56,90** **3,1***	74,26 4,1	**79,66** **2,9***	47,53 3,7	82,53 4,2	55,26 2,99	77,02 5,91	93,80 1,3

Примечание: *- p<0,05.

Как видно из данных таблицы 3, в группе больных с длительностью заболевания до 6 лет достоверные различия были получены только в отношении ПЗ «Вытеснение» (B), напряженность которой была достоверно ниже, чем в основной группе. В группе больных с длительностью больше 6 лет как вариант защиты имела место «Регрессия» (C), а ПЗ «Отрицание» (A) по своей напряженности имела показатели достоверно ниже, чем по группе в целом.

Выводы/заключение

Полученные данные свидетельствуют о значительно большей напряженности механизмов ПЗ у больных с III степенью активности заболевания, причем характер защиты носит преимущественно или «умственный» способ переживания конфликта, или полное «вытеснение» психотравмирующих переживаний с использованием прежнего регрессивного опыта

совладания с болезнью, обеспечивая наименее эффективное «псевдоразрешение внутреннего конфликта».

Список литературы

1. Диагностика типологий психологической защиты (Р. Плутчик в адаптации Л.И. Вассермана, О.Ф. Ерышева, Е.Б. Клубовой и др.) / Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. – М.: изд-во Института Психотерапии. – 2002. – С.444-452.

УДК 616.5-004.1:616.8

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Грехов Р.А.[1, 2], Кедрова В.Л.[3], Сулейманова Г.П.[4], Александрова Н.В.[1], Зборовская И.А.[1,2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский Институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

[3] ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград, Россия;

[4]ФГАОУ ВО «Волгоградский государственный университет», Волгоград, Россия

Проведено изучение психологического статуса больных, страдающих системной склеродермией в зависимости от активности заболевания. Полученные данные указывают на то, что некоторые особенности клинического состояния непосредственно связаны с развитием невротических симптомов заболевания, что может приводить к появлению негативных психосоциальных последствий болезни и, следовательно, затруднять процесс адаптации пациента к заболеванию.

Ключевые слова: системная склеродермия, активность заболевания, психологический статус.

STUDY OF NEUROTIC STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS DEPENDING ON THE CLIBICAL VARIANTS OF THE DISEASE

Grekhoff R.A.[1, 2], Kedrova V.L.[3], Suleimanova G.P.[4], Aleksandrova N.V.[1], Zborovskaya I.A.[1,2]

[1]FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky» Volgograd, Russia;

[2]FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia;
[3] Volgograd City Emergency Hospital No25, Volgograd, Russia;
[4]FSAEI HE «Volgograd State University», Volgograd, Russia

We studied the changes of psychological status in patients suffering from systemic sclerosis depending on activity of the disease. The data we obtained indicate that some features of clinical status are directly related to neurotic symptoms of the disease, which can lead to the appearance of negative psychosocial consequences of the disease and, hence, making the coping with the disease even more difficult.

Key words: systemic sclerosis, disease's activity, psychological status.

Введение/цель

Существенный прогресс в изучении системной склеродермии (ССД) привел к значительной эволюции научных представлений об этом заболевании. Хотя современные фармакотерапевтические препараты способны облегчить состояние пациентов, однако, прогрессирование болезни неизбежно приводит к изменению привычной социальной среды и благополучия человека. Изучение психосоматических аспектов данной нозологии представляется нам важной задачей. Целью настоящей работы была попытка изучения корреляционных взаимосвязей между изменениями психологического статуса больных ССД и показателями активности заболевания.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 54 пациента с достоверным диагнозом ССД, который ставился в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2013 года после тщательного клинико-лабораторного обследования. Основной контингент был представлен больными женщинами (94,4%) в среднем возрасте 45,59±1,65 года со средней продолжительностью болезни 4,42±0,44 лет.

Для проведения психологического обследования применялась «Методика формализованной оценки невротических проявлений» (Дмитриева Л.Л., 1990) [1], которая является модификацией методики оценки общего уровня невротизации и психопатизации (УНП), разработанной на базе банка вопросов MMPI в Институте им. В.М. Бехтерева. Опросник состоит

из 39 утверждений, которые содержат такие характерные проявления невротических состояний, как быстрая утомляемость, нарушения сна, ипохондрическая фиксация на неприятных соматических ощущениях, снижение настроения, повышенная раздражительность, возбудимость, наличие страхов, тревоги, неуверенности в себе. Имеются четыре шкалы: астении, депрессии, тревоги, ипохондрии, оценки по которым ранжируются по 10-балльной системе. Показатель выраженности невротических черт у здоровых колеблется от 1 до 3 баллов, субклиническому уровню невротизации соответствуют показатели в диапазоне от 3 до 6 баллов, клиническому – от 6 до 10 баллов.

Результаты/обсуждение

В результате проведенных исследований у больных ССД было обнаружено наличие невротических расстройств, наиболее часто представленных астенией, тревогой и ипохондрией. Их основными клиническими проявлениями была повышенная утомляемость, которая сопровождалась повышенной возбудимостью, раздражительностью, эмоциональной неустойчивостью и тревогой. Средние значения представлены на рисунке 1.

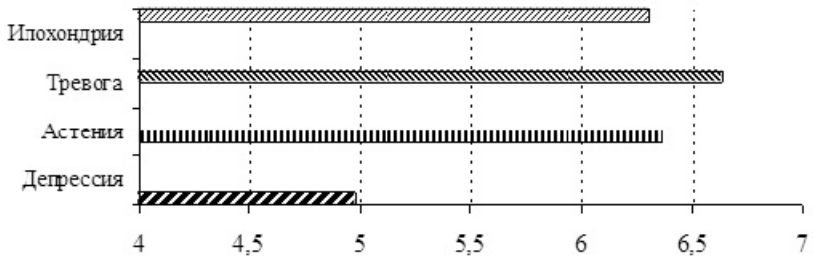

Рисунок 1. Показатели уровня невротических нарушений у больных ССД

В частности, было выявлено повышение показателей невротических расстройств по шкалам тревоги (6,63 ± 0,25 баллов), ипохондрии (6,31 ± 0,26) и астении (6,36 ± 0,28 балла). Показатели депрессии располагались в субклиническом диапазоне (4,98 ± 0,2). Основными клиническими проявлениями были повышенная утомляемость, эмоциональная неустойчивость, подавленное настроение и тревога.

Особое внимание уделялось следующим клиническим особенностям ССД: степени активности патологического процесса, стадии и длительности заболевания, возрасту пациентов.

Было проведено изучение уровня невротизации в подгруппах больных ССД с различной степенью активности патологического процесса.

Таблица 1

Показатели уровня невротических нарушений у больных ССД с различной активностью заболевания

Группы больных ССД	**Общая (n =54)**	**I акт. (n = 12)**	**II акт.(n =37)**	**III акт.(n =5)**
Астения	6,36±0,28	6,36±0,48	6,18±0,35	8,78±0,6*
Депрессия	4,98±0,2	4,75±0,36	5,67±0,25*	7,43±0,67**
Тревога	6,63±0,25	6,67±0,5	6,57±0,31	7,22±0,73
Ипохондрия	6,31±0,26	6,48±0,45	6,71±0,32	7,53±0,33*

Примечание:* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$

Из данных таблицы видно, что у больных со II степенью активности имело место достоверно значимое повышение уровня депрессии. А при третьей степени активности заболевания на первый план выступают депрессия, астения и ипохондрия ($p<0,05$). Корреляционный анализ показал наличие прямой слабо-умеренной связи между активностью ССД и выраженностью астении, депрессии и тревоги.

Таблица 2

Корреляция степени активности заболевания и уровня астении, депрессии, тревоги и ипохондрии у больных ССД

Шкалы	**Астения**	**Депрессия**	**Тревога**	**Ипохондрия**
Активность заболевания	0,221 p=0,02	0,308 p=0,035	0,162 p=0,850	0,308 p=0,026

Можно предположить существование взаимосвязи степени активности патологического процесса при ССД и формирования невротических расстройств.

Следующим этапом работы было изучение взаимосвязи уровня невротических расстройств у пациентов и длительности их заболевания.

Таблица 3

Показатели уровня невротических расстройств в группах больных ССД с различной длительностью заболевания

Длительность ССД (лет)	**Астения (баллы)**	**Депрессия (баллы)**	**Тревога (баллы)**	**Ипохондрия (баллы)**
Общ. (n=54)	6,36±0,28	4,98±0,30	6,63±0,25	6,31±0,26
<5 (n=14)	5,77±0,39	4,08±0,31	5,36±0,39	5,72±0,34
6-10 (n=32)	7,62±0,35**	6,24±0,49**	7,43±0,49	6,58±0,40
>10(n=8)	7,27±0,41	7,69±0,39**	7,90±0,38*	8,09±0,36*

Примечание:* – p<0,05; ** – p<0,01

Из данных таблицы 3 следует, что у больных с длительностью заболевания в пределах 5-10 лет отмечается достоверное повышение (p<0,01) уровня астении и депрессии. Последующее увеличение длительности заболевания сопровождалось достоверным ростом средних значений показателей по шкалам депрессии, тревоги и ипохондрии (p<0,05). Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о наличии прямой слабо-умеренной связи между показателями теста УНП и продолжительностью ССД.

Длительность заболевания также является одним из факторов, предрасполагающих к развитию невротических расстройств у больных ССД.

Таблица 4

Корреляция уровня невротических расстройств и длительности ССД

Шкалы	Астения	Депрессия	Тревога	Ипохондрия
Длительность ССД	0,225 p=0,06	0,220 p=0,04	0,396 p=0,48	0,262 p=0,013

Было проведено изучение корреляционных взаимосвязей между невротическими расстройствами и возрастом больных ССД.

Таблица 5

Корреляция показателей уровня астении, депрессии, тревоги и ипохондрии и возраста больных ССД

Шкалы	Астения	Депрессия	Тревога	Ипохондрия
Возраст	0,254 p=0,169	0,319 p=0,436	0,248 p=0,491	0,249 p=0,036

Согласно полученным данным, возраст больных ССД прямо коррелировал с выраженностью ипохондрических проявлений.

Таким образом, на основании проведенного корреляционного анализа, одними из факторов, предрасполагающих к развитию невротических расстройств при ССД, можно назвать активность самого заболевания, длительность заболевания и возраст больных ССД.

Активность заболевания прямо коррелировала с выраженностью астении ($r = 0,22$ при $p = 0,02$), депрессии ($r = 0,30$ при $p = 0,035$) и ипохондрии ($r = 0,3$ при $p = 0,026$). Эти психологические характеристики прямо коррелировали с длительностью течения ССД: депрессия ($r = 0,220$ при $p = 0,04$) и ипохондрия ($r = 0,262$ при $p = 0,013$). Возраст больных имел аналогичную связь с выраженностью ипохондрических расстройств ($r = 0,249$ при $p = 0,036$).

Выводы/заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ССД некоторые особенности клинического статуса напрямую связаны с невротическими симптомами заболевания, что может приводить к появлению негативных психосоциальных последствий болезни и, следовательно, делать более трудным процесс совладания с болезнью. Следует признать важность оценки эмоционального состояния пациентов, необходимо учитывать убеждения пациента, его восприятие существующего заболевания и связанных с ним проблем. Если психосоциальные проблемы пациентов не решены или решены неадекватно, это может привести к снижению комплаентности, отказу больных от соблюдения лечебно-реабилитационного режима и, соответственно, к снижению эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Дмитриева Л.Л. Методика формализованной оценки невротических проявлений / Л.Л. Дмитриева // Журн. невропатол. и психиатрии. – 1995. – №5. – С. 77-80.

УДК 616.72-002-085.31

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Жидких А.Н.[1, 2], Кореновская Г.А.[1], Емельянова С.А.[1], Жидких А.А.[2]

[1]ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» г. Волгоград, Россия;

[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Приведен пример использования генно-инженерного биологического препарата — тоцилизумаба в качестве монотерапии у ребенка с системной формой ювенильного идиопатического артрита. Заболевание характеризовалось развитием полиартрита, фебрильной лихорадки, полилимфоаденопатии. Тоцилизумаб обеспечил купирование лихорадки, снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

EFFICIENCY OF MONOTHERAPY WITH TOCILIZUMAB IN A PATIENT WITH A SYSTEMIC VARIANT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Zhidkikh A.N.[1,2], Korenovskaya G.A.[1], Emelyanova S.A.[1], Zhidkikh A.A.[2]

SBHI "Volgograd Regional Children's Clinical Hospital" Volgograd, Russia; FSBEI HE "Volgograd State Medical University" MOHRussia, Volgograd, Russia

An example of the use of a genetic engineering biological drug, tocilizumab as a monotherapy in a child with a systemic form of juvenile idiopathic arthritis, is given. The disease was characterized by the development of polyarthritis, febrile fever, and poly-lymphadenopathy. Tocilizumab provided a relief of fever, reduced clinical and laboratory indicators of disease activity, and improved joints function.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological medications, tocilizumab.

Введение/цель

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся воспалительными и деструктивными изменениями в суставах, приводящими к нарушению их функции и инвалидности [2, 9]. Наиболее тяжелой формой ЮИА является системный вариант его течения, который проявляется широким спектром экстраартикулярных проявлений: длительной фебрильной лихорадкой, экзантемой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом, опасностью развития жизнеугрожающего синдрома активации макрофагов [1, 9, 10]. Согласно постановлению Правительства Российской федерации № 403 от 26.04.12 юношеский артрит с системным началом (М08.2) включен в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению жизни граждан или их инвалидности. У 50% пациентов заболевание протекает по полициклическому варианту с прогрессированием деструктивных изменений в суставах, рецидивированием внесуставных проявлений, с неуклонным нарастанием степени инвалидизации [2, 3, 10]. Ранее практически всем детям с системным вариантом ЮИА назначались глюкокортикостероиды для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, что не контролировало течение заболевания, не предотвращало прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, приводило к развитию тяжелой гормонозависимости в сочетании с гормонорезистеностью, к выраженной задержке роста, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу и не способствовало достижению ремиссии заболевания [2].В последние годы возможности эффективной терапии системной формы юношеского артрита значительно расширились в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7, 4, 6, 8]. Терапия ГИБП в первую очередь показана пациентам с непереносимостью или рефрактерностью к лечению метотрексатом [5, 7]. С целью иллюстрации применения ГИБП –

тоцилизумаба в качестве монотерапии у ребенка с системной формой ЮИА приводим клинический случай.

Клинический пример

Мальчик К., 2013 г.р., наблюдается в кардиологическом отделении ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница». Ребенок поступил в отделение с жалобами на лихорадку до 39,5 град, боли в лучезапястных, коленных суставах, боли в шейном отделе позвоночника. Ребенок болен с начала июня 2018 года, когда стала отмечаться повышение температуры тела до субфебрильных цифр, получал арбидол, ингалипт, в анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз до 17 тыс. В стационаре по месту жительства получал антибактериальную терапию, на рентгенограмме грудной клетки отмечалось усиление легочного рисунка, в посеве мокроты был выделен стрептококк саливарус, несмотря на проводимую терапию, лихорадка у ребенка сохранялась, стал температурить до фебрильных цифр, учитывая наличие анемического синдрома, снижение уровня НВ до 80 г/л был госпитализирован в детское гематологическое отделение областного онкодиспансера для исключения лимфопролиферативного заболевания, где находился в течении месяца, в анализах крови отмечались резко воспалительные изменения СОЭ до 140мм/ч лейкоцитоз с нейтрофилезом, гипертромбоцитоз, проводилась пункция костного мозга, КТ грудной и брюшной полости – данных за лимфопролиферативное заболевание не выявлено. Получал антибактериальную терапию цефуроксим, амикацин, флемоксин, ципрофлоксацин, тигециклин, ацикловир, лихорадка у ребенка сохранялась. С конца июля 2018 у ребенка стал отмечаться суставной синдром: отечность м/ф 1 пальца правой кисти, отечность левого лучезапястного сустава, отечность тыла стоп, сглаженность контуров правого коленного сустава. Ребенок был госпитализирован в кардиологическое отделение ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница». При осмотре состояние ребенка средней степени тяжести за счет лихорадки, суставного синдрома, интоксикации, отмечается бледность кожных покровов, полилимфоаденопатия,

полиартикулярный суставной синдром. В анализе крови гемоглобин 85-90 г/л, лейкоциты 17,4 тыс., тромбоцитоз 704 тыс, СОЭ 120-140 мм/ч, СРБ 76,27 мг/л, ферритин 294,3 мкг/л, установлен диагноз: Юношеский артрит с системным началом. Акт 3 ст. Ro стадия 2. ФК 2, проводилась терапия пентаглобин 2,5 г №4 в/в, ибупрофен 300 мг/сутки, метотрексат 10 мг п/к, однако лихорадка у ребенка сохранялась, островоспалительные маркеры крови не снижались.В дальнейшем ребенок был госпитализирован в ревматологическое отделение ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» г. Москва, где была инициирована монотерапия тоцилизумабом 150 мг в/в (12 мг/кг) 1 раз в 2 недели, проведено одно введение в августе 2018 года, на фоне проводимой терапии отмечается нормализация СРБ, снижение СОЭ, повышение уровня гемоглобина, ребенок перестал лихорадить, увеличился объем движений всуставах, боли в суставах уменьшились. В дальнейшем ребенок продолжил получать терапию тоцилизумабом в условиях кардиологического отделения ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница».

Таблица 1

Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ЮИА на фоне терапии тоцилизумабом у больного К., 5 лет

Показатель	Длительность терапии тоцилизумабом			
	фон	4 недели	8 недель	12 недель
Температура, С	38,7	36,6	36,6	36,6
Длительность утренней скованности, мин	60	0	0	0
Число суставов с активным артритом	4	0	0	0

Индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ (баллы)	3	1,5	0,75	0,125
СОЭ, мм/ч	140	20	12	7
Гемоглобин, г/л	85	110	124	132
Эритроциты, млн.	3,1	3,81	4,1	4,2
Тромбоциты, тыс.	704,0	621,0	450,0	355,0
Лейкоциты, тыс	17,4	11,2	8,3	6,.6
СРБ (мг/л) норма до 5	76,2	15,2	3,0	1,5

Динамика представленных данных демонстрирует высокую терапевтическую эффективность монотерапии тоцилизумабом у пациента с системной формой ЮИА, без назначения глюкокортикостероидов и базисной терапии метотрексатом.

Обсуждение

Анализ представленного клинического наблюдения подтверждает представление о системной форме ЮИА, как об агрессивном заболевании с непрерывно-рецидивирующим течением. Ключевым провоспалительным цитокином при системной форме ЮИА является интерлейкин 6 (ИЛ6) [9]. С гиперпродукцией ИЛ6 связывают развитие лихорадки и тромбоцитоза при системной форме ЮИА [7]. С 2009 г. в РФ были зарегистрированы гуманизированные моноклональные антитела к рецептору ИЛ6 – тоцилизумаб, эффективность препарата была доказана при системной форме ЮИА в мультицентровых исследованиях [4, 5, 7, 10]. При применении тоцилизумаба отмечается быстрое действие: в течении нескольких дней прекращаются подъемы температуры, купируются экстраартикулярные проявления заболевания, увеличивается уровень гемоглобина, снижается СОЭ и сывороточная концентрация СРБ [10]. Представленный клинический

случай демонстрирует эффективность монотерапии тоцилизумабом системной формы ЮИА. Монотерапия тоцилизумабом, позволила воздержаться от назначения метотрексата и глюкокортикостероидов и избежать таких негативных последствий для ребенка, как гормонозависимость, остеопороз, отставание в половом и физическом развитии.

Выводы/заключение

Результаты лечения больного К., позволяют сделать вывод о том, что назначение монотерапии тоцилизумабом в ряде случаев позволяет контролировать течение системной формы ЮИА, индуцирует ремиссию заболевания и предотвращает инвалидизацию детей.

Список литературы

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Карагулян Н.А., Литвицкий П.Ф., Митенко Е.В., Слепцова Т.В. Фетисова А.Н., Чистякова Е.Г. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. – *М.: ПедиатрЪ,* 2013. – 120 с.

2. Алексеева Е.И. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Слепцова Т.В., Митенко Е.В. // Вопросы современной педиатрии .- 2011. – Т. 10, № 3. – С. 24-32.

3. Баранов А.А. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Н.А. Карагулян, П.Ф. Литвицкий, Е.В. Митенко, Т.В. Слепцова, А.Н. Фетисова, Е.Г. Чистякова, Н.И. Тайбулатов, С.Ю. Морев // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 37–56.

4. Beukelman T. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features / T. Beukelman, N. Patkar, K.G. Saag, S. Tolleson-Rinehart, R.Q. Cron,

E.M. DeWitt, N.T. Ilovite, Y. Kimura, R.M. Laxer, D.G. Lovell, A. Martini, C.E. Rabinovich, N. Ruperto // Arthritis Care & Res. – 2011. – Vol. 63, No 4. – P. 465–482.

5. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E. eds. Textbook of pediatric rheumatology. – 6th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2010.

6. Hashkes P.J. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. / P.J. Hashkes, R.M. Laxer // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 1671–1684.

7. Maneiro R.J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and metaanalysis / R.J. Maneiro, E. Salgado, L. Carmona, J.J. Gomez-Reino // Semin. Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 43, No 1. – P. 9–17.

8. Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, A. Martini // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 767–778.

9. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // Autoimmunity. – 2008. – Vol. 41. – P. 224–229.

10. Yokota S. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis / S. Yokota, T. Miyamae, T. Imagawa et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 818-825.

УДК:616.72-002.77-06

КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Калинина Е.В., Кривоспицкая Е.В., Бабаева А.Р., Звоноренко М.С.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

В исследовании изучена структура и частота коморбидных заболеваний у больных ревматоидным артритом. Отмечена высокая частота сопутствующих заболеваний (92,30%) и их широкий спектр. Преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта (62,39%), на втором месте заболевания сердечно-сосудистой системы (56,40%), третье место занимает анемия (29,91%). Отмечена актуальность своевременного контроля развития и прогрессирования сопутствующей патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, коморбидность.

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Kalinina E.V., Krivospitskaya E.V., Babaeva A.R., Zvonorenko M.S.

FSBEI HE "Volgograd State Medical University" MOHRussia, Volgograd, Russia

The study studied the structure and frequency of comorbid diseases in patients with rheumatoid arthritis. A high incidence of comorbidities (92.30%) and their wide range were noted. Diseases of the gastrointestinal tract predominate (62.39%), in second place in the frequency of cardiovascular disease (56.40%), the third place is anemia (29.91%). The urgency of the need to control the development and progression of concomitant pathology in a timely manner is noted.

Key words: rheumatoid arthritis, comorbidity.

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) является самым распространенным (в общей популяции от 0,5% до 2%) и наиболее тяжелым иммуновоспалитель-

ным заболеванием человека неизвестной этиологии[18], характеризующийся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящий к ранней инвалидизации и стойкой потере трудоспособности, имеющий большое медицинское и социально-экономическое значение [7].

С применением новых подходов к ранней диагностике и современной стратегии лечения РА до достижения цели – Treat to Target (T2T) значительно улучшился прогноз для данного заболевания[17] и также увеличилось внимание к коморбидным состояниям при РА, которые являются прогностически не менее значимыми, чем основная патология.

Коморбидность – это сочетание у одного больного двух и более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени развития у одного пациента вне зависимости от активности каждой формы патологии (H.C. Kraemer 1995 г. [15] и M. Vanden Akker 1996 г. [19]).

Сопутствующие заболевания усложняют диагностику и лечение, увеличивают риск побочных эффектов, снижают комплаентность пациентов. Коморбидная патология может являться непосредственной причиной ухудшения прогноза, оказывая влияние на тяжесть состояния пациентов, значительно снижать продолжительность жизни пациента, увеличивать вероятность неблагоприятных исходов, в том числе смертельных.

Таким образом, актуальность проблемы коморбидности у пациентов с РА несомненна и определяется негативным влиянием сопутствующей патологии на эффективность лечения и качество жизни больных.

Цель исследования – изучение структуры и частоты коморбидных состояний у больных РА в исследуемой популяции.

Материал и методы

В исследование было включено 117 пациентов (82,9% женщин, 17,1% мужчин), проходивших лечение на ревматологических койках ГУЗ КБ № 4 Волгограда с 2014 по 2018 год (средний возраст 56,1+11,5 год). Диагнозы были установлены согласно критериям ACR\EULAR 2010г., активность определялась с помощью индекса DAS28, проводилось стандартное клини-

ко-лабораторное исследование с определением ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Низкая активность болезни имелась у 1 человека (0,9%), средняя–57 (48,7%), высокая–59 (50,4%). 96 больных (82,1%) были серопозитивны по ревматоидному фактору, у 60 пациентов (51,3%) обнаружены антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Повышение концентрации С-реактивного белка было выявлено у 57 обследуемых (48,71%). Из базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 71 пациент (60,7%) принимали метотрексат в дозе 12,5-17,5 мг в неделю, сульфасалазин – 14 (12%), лефлуномид – 8 (6,8%). 27 человек получали терапию генно-инженерными препаратами (ГИБП). Практически все пациенты принимали по требованию, или в постоянном режиме нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Сопутствующие заболевания имели 108 человек (92,3%), из них ГКС получали 98 человек (90,7%), средняя доза 4,45 мг в сутки – в пересчете на преднизолон, лефлуномид принимали 8 человек (7,4%) в дозе 20 мг 1 раз в сутки, метотрексат – 65 пациентов (60,2%) в средней дозе 12,5 мг, сульфасалазин – 13 (12,04%) в средней дозе 884,6 мг в сутки. ГИБП получали 22 пациента (20,4%) с коморбидной патологией: абатацепт – 5 (4,63%) в дозе 500 мг в месяц, тоцилизумаб – 11 человек (10,19%) – 310,2 мг средняя доза; этанерцепт- 1 пациент (0,93%), тофацитиниб – 3 (2,78%), ритуксимаб – 1(0,93%). Среднее значение активности заболевания по индексу DAS28 составлял 4,9 (σ_x=0,093).

Сопутствующих заболеваний не было выявлено у 9 больных РА (7,7%), из них ГКС принимали 7 человек (77,8%) средняя доза 7,2 мг в сутки – в пересчете на преднизолон, метотрексат получали 6 (66,67%) в средней дозе 12,1 мг, сульфасалазин – 1 (11,11%)- 1000 мг. ГИБП получали 5 человек (55,56%):ритуксимаб-1 (11,11%), тоцилизумаб – 3 (33,33%) в средней дозе 320,7 мг, абатацепт -1 (11,11%). Среднее значение активности по DAS 28 – 4,2 (σ_x=0,306).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10,0.

Результаты/обсуждение

Коморбидные заболевания имели 108 человек (92,30%), 2 и более сопутствующей патологии – 88 (75,21%) пациентов.

У 73 пациентов (62,39%) встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). 40 человек (34,18%) страдали гастритом, 25 (21,36%) имели поражение печени: хронический вирусный гепатит наблюдался у 3 больных (2,56%), гепатомегалия – 12 (10,25%), жировой гепатоз – 8 (6,84%), гемангиома – 4 (3,42%), аутоиммунный гепатит – 1 (0,85%), лекарственный гепатит -1 (0,85%), киста печени 1 (0,85%). 12 пациентов (10,25%) имели заболевания двенадцатиперстной кишки: 9 больных (7,69%) страдали бульбитом, 3 (2,56%) – дуоденитом, 1 человек (0,85%) имел язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки вне стадии обострения. У 11 пациентов (9,4%) были заболевания желчного пузыря: желчнокаменная болезнь (ЖКБ) выявлена у 8 больных (6,84%), калькулезный холецистит – 8 (6,84%). Хронический панкреатит наблюдался у 6 человек (5,13%). 70 (95,89%) больных с заболеваниями ЖКТ получали ГКС в средней дозе 4,67 мг в сутки, 45 (61,64%) – метотрексат – 12,5 мг/неделю, 9 (12,32%) – сульфасалазин – 777,8 мг в сутки.

Поражение ЖКТ может быть обусловлено приемом как НПВП, так и ГКС в исследуемой группе, также есть данные, что ряд заболеваний пищеварительной системы у пациентов с РА встречаются чаще, чем в общей популяции, такая закономерность была отмечена в отношении ЖКБ [4]. Больные имеют выше риск неблагоприятных исходов при коморбидных гастроэнтерологических заболеваниях [17]. Наличие сопутствующей патологии пищеварительного тракта ухудшает состояние больных, качество жизни, но наибольшее значение оказывает влияние на риск лекарственных осложнений, затрудняет подбор эффективной базисной и симптоматической терапии РА, тем самым ухудшая течение основного заболевания.

Второе место по частоте (66 пациентов РА (56,4%)) занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являющиеся одной из главных причин неблагоприятных исходов [1]. Артериальную гипертензию имели 60 человек (51,2%), ишемическую болезнь сердца–18 (15,4%), стенокардия напря-

жения выявлена у 3-х (2,5%). 38 (57,57%) больных с ССЗ получали ГКС в средней дозе 4,63 мг в сутки, 19 (28,78%) – метотрексат – 13,2 мг/неделю, 6 (9,09%) – сульфасалазин – 833 мг/сутки, 4 (6,06%) – лефлуномид в дозе 20 мг/сутки. Факторами риска развития поражений кардиоваскулярной системы при РА, помимо генетических и традиционных факторов (АГ, гиперхолестеринемия и др.), являются иммуновоспалительный процесс при РА, как ключевой триггер, эндотелиальная дисфункция, нарушения в свертывающей системе [5,9,12].

35 пациента (29,91%) страдали анемий, которая у 20 человек (17,09%) имела смешенный генез, 10 (8,54%) – аутоиммунный, у 4-х (3,41%) наблюдалась – железодефицитная. Все больные с анемией получали ГКС в средней дозе 5,32 мг в сутки, 22 (62,86%) – метотрексат – 12,7 мг/неделю, 3 (8,57%) – сульфасалазин – 875 мг/сутки.

Анемия ухудшает течение заболевания, увеличивая риск развития кардиоваскулярных заболеваний, поражения почек, риск побочных эффектов лекарственных препаратов, препятствует рациональной фармакотерапии. Причинами развития анемии при РА является влияние воспалительных факторов на срок жизни эритроцитов и эритропоэз [9], также дефицит железа, в развитии которого участвует пептид – гепсидин [13].

22 пациента (18,8%) имели заболевания дыхательной системы. Сахарным диабетом II типа страдали 12 человек (10,26%), I типа – 1 (0,85%).

Выводы/заключение

Коморбидные состояния при РА встречаются часто (92,3 %),имеют широкий спектр и оказывают влияние на течение и прогноз РА. Наиболее часто встречаемыми патологиями, по результатам нашего исследования, являлись поражения желудочно-кишечного тракта (62,3%) и кардиоваскулярные заболевания (56,4%) – одни из главных причин неблагоприятного исхода при РА, что делает актуальным необходимость адекватно и своевременно контролировать и предупреждать развитие и прогрессирование сопутствующей патологии.

Применяемы в последнее время новые препараты для лечения РА, могут значительно уменьшать активность заболевания, но при этом необхо-

димо тщательно учитывать их влияние на сопутствующие заболевания, поэтому сейчас и в будущем наиболее значимыми препаратами будут те, которые смогут снижать активность хронических воспалительных заболеваний суставов, но и снижать риск развития коморбидной патологии.

Список литературы

1. Афанасьев И.А, Никитина Н.М, Ребров А.П. Коморбидная патология у больных ревматоидным артритом. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2014. – 4 №3 – С. 145.
2. Афанасьев И.А. Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом с различной эффективностью терапии : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Афанасьев Илья Альбертович; [Место защиты: Сарат. гос. мед.ун-т им. В.И. Разумовского]. – Саратов, 2017. – 23 с.
3. Богачева Е.А., Баранов А.А., Дружинин С.О., Баранова Э.Я. Распространенность атеросклеротического поражения у пациентов с ревматоидным артритом: связь с различными факторами // Научно-практическая ревматология. – 2006.
4. Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В. Коморбидная патология пищеварительной системыу больных ревматическими заболеваниями: не только НПВП-гастропатия // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54(4). – С.382-389.
5. Мазуров В.И. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии / В.И. Мазуров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 4. – С. 28– 34.
6. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по дан-ным Российского регистра больных артритом (сообщение I) / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, А.М Сатыбалдыев // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №5. – С.472-484.

7. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331.

8. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53(2). – С.149–154.

9. Оранский С.П. Клинико-патогенетические варианты коморбидности при ревматоидном артрите и дифференцированный подход к их коррекции: автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.04 / Оранский Сергей Петрович; [Место защиты: Ставроп. гос. мед.акад.]. – Ставрополь, 2016. – 43 с.

10. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №52(3). – С.283–289.

11. Сатыбалдыев А.М., Акимова Т.Ф. Ревматоидный артрит: преждевременная смертность, возможные пути ее снижения // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №2.

12. Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом // РКЖ.. – 2016. – №2. – С.130.

13. Ягода А.В., Саритхала В.Д., Корой П.В. Анемия при ревматоидном артрите: взаимосвязь с гепсидином и молекулами адгезии // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – №2.

14. DougadosM., SoubrierM., AntunezA., BalintP., BalsaA., BuchM.H., CasadoG., DetertJ., El-ZorkanyB., EmeryP., Hajjaj-HassouniN., Harigai M., Luo S.F., Kurucz R., Maciel G., Mola E.M., Montecucco C.M., McInnes I., Radner H., Smolen J.S., Song Y.W., Vonkeman H.E., Winthrop K., Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) //Ann Rheum Dis. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223

15. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity // Stat Med. – 1995. – №14. – P. 721-723.

16. Sihvonen S., Korpela M., Laippala P., et al. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study //Scand J Rheumatol.2004;33(4):221-7. doi:10.1080/03009740410005845

17. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update //Ann Rheum Dis. 2014 Mar 1;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

18. SmolenJ.S., AletahaD., McInnesI.B. Rheumatoid arthritis //Lancet 2006 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140 – 6736(16)30173-8

19. Van den Akker, M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // Eur J Gen Pract. – 1996. – № 2 (2). – P. 65–70.

УДК 616-002.77

АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Мозговая Е.Э.[1], Бедина С.А.[1], Зборовская И.А.[1,2], Трофименко А.С.[1,2], Мамус М.А.[1], Тихомирова Е.А.[1], Спицина С.С. [1,2]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

Цель исследования: анализ профиля активностей ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы супероксиддисмутазы в плазме крови в зависимости от характера течения системной склеродермии (ССД). В исследование был включен 51 больнойССД. В качестве контроля использовали образцы 30 практически здоровых лиц. Для ССД характерен рост напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов, более выраженный при подостром и остром течении заболевания. В группе больных с подострым и острым течением ССД в отличие от пациентов с хроническим вариантом течения заболевания отмечены более высокие показатели активности ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы супероксиддисмутазы.

Ключевые слова: системная склеродермия, ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, супероксиддисмутаза, плазма крови

XANTHINE OXIDOREDUCTASE AND SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITIES OF BLOOD PLASMA DEPENDING ON TYPE OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Mozgovaya E.E.[1], Bedina S.A.[1], Zborovskaya I.A.[1,2], Trofimenko A.S.[1,2], Mamus M.A.[1], Tikhomirova E.A.[1], Spitsina S.S.[1,2]

[1]*Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia.*
[2]*The Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.*

Objective: analysis of the xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase activities in blood plasma depending on the systemic sclerosis (SSc)type. 51 SSc patients and 30 healthy controls were enrolled in the study. SSc is characterized by an increase in the intensity of oxidative and antioxidant processes. We revealed higher activities levels of xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase in acute and moderate progression*of the disease* in comparison with chronic type of SSc.

Key words: systemic sclerosis,xanthine oxidoreductase,xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, superoxide dismutase, blood plasma

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, – полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброзообразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах. Несмотря на то, что ССД является относительно редким заболеванием (заболеваемость составляет 3-20 случаев на 1 млн. населения в год, распространенность 30-300 случаев на 1 млн.), она имеет большое медико-социальное значение. Неуклонно прогрессирующее течение ССД ведет к развитию необратимых распространенных фиброзных изменений и нарушению функций органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни. Необходимо длительное лечение заболевания, которое может быть пожизненным [6].

Варианты течения отражают темпы прогрессирования ССД [6].

Острое, быстропрогрессирующее течение характеризуется развитием генерализованного фиброза кожи и внутренних органов в первые 1-2 года от начала заболевания, что приводит к органной недостаточности.

При подостром, умеренно прогрессирующем течении клинически и лабораторно преобладают признаки иммунного воспаления, нередки перекрестные формы.

Хроническое, медленно прогрессирующее течение отличается преобладанием сосудистой патологии, периферических ишемических расстройств, умеренных кожных проявлений и висцеральной патологии.

Прогностические различия вариантов течения иллюстрирует 5- и 10-летняя выживаемость. По данным, приведенным в 2005 году, при остром течении она составляла 4 и 0%, при подостром 75 и 61%, при хроническом – 88 и 84%, соответственно [4]. В настоящее время в связи с более ранней диагностикой, внедрением современных методов терапии прогноз больных ССД улучшился, однако варианты течения болезни продолжают определять выбор тактики ведения пациента.

В настоящее время большинство исследований фокусируются на изучении иммунологических нарушений приССД. В то же время патогенез аутоиммунных заболеваний, к которым относится ССД, включает различные изменения метаболических процессов на клеточном и субклеточном уровне, медиаторами которых являются ферменты. В связи с доказанной ролью «окислительного стресса» в патогенезе ССД [7,8] особый интерес представляет изучение активности энзимов, участвующих в процессах эндогенной продукции активных форм кислорода (АФК), а также, относящихся к системе антиоксидантной защиты организма.

Одним из прооксидантных ферментов является ксантиноксидоредуктаза. Она существует в двух взаимопревращающихся формах: ксантиноксидаза – NAD^+ -независимая O-форма (КО; Е.С. 1.17.3.2) и ксантиндегидрогеназа– NAD^+ -зависимая D-форма (КДГ; Е.С. 1.17.1.4).При воспалительных процессах, гипоксических состояниях, что свойственно также патогенезу ССД, КДГ трансформируется в КО. КО в процессе своего функционирования генерирует супероксидные радикалы, перекись водорода, гидроперекиси, хлорноватистую кислоту, которые, помимо собственного повреждающего действия на клеточные структуры, активируют НАДФ-оксидазу, являющуюся основным источником образования активных форм кислорода (АФК), инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1].

Защита клетки от АФК осуществляется несколькими антиоксидантными ферментами (супероксидредуктаза (СОД; Е.С. 1.15.1.1), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза). СОД является мощным ингибитором свободнорадикального окисления в организме, защищающим биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты и др.) от окислительной деструкции. Синтез ее увеличивается при активации ПОЛ.

Цель: анализ профиля активностей ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназыи супероксиддисмутазы в плазме крови в зависимости от характера течения системной склеродермии.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с общепринятыми этическими принципами на базе ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда. В исследование был включен 51 больной ССД. Диагноз ССД устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2013) [9]. Среди больных ССД было 47 (92,2%) женщин и 4 (7,8%) мужчин. Средний возраст больных составил 41,6±1,4 года; средняя продолжительность заболевания – 7,8±0,8 лет. Хроническое течение болезнидиагностировано у 25 (49%); подострое – у 22 (43,1%); острое – у 4 (7,9%) больных. Обращает на себя внимание, что в большинстве случаев хронического течения ССД лабораторные показатели иммуно-воспалительного ответа были мало изменены, в то время как при подостром и остром течении ССД, преобладали умеренная и высокая активность процесса. В связи с малой численностью в данном исследовании лиц с острым течением заболевания, при проведении статистической обработки данных они были объединены в одну группу с больными, имеющими подострое течение ССД. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых людей. Статистически значимые различия между основной и контрольной группами по демографическим признакам выявлены не были.

Исследование проводилось на фоне стандартной общепринятой терапии. Забор крови осуществлялся при поступлении пациентов на стационарное лечение. Активности ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы, супероксиддисмутазы в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом по ранее описанным методикам и выражали в нмоль/мин/мл для КО и КДГ и в ЕД для СОД [2,5].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета “Statistica 6.0”. Результаты описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили). Критерии сравнения групп подбирали по общепринятым правилам. Для описания взаимосвязи признаков применяли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (ρ). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты/обсуждение

В группе практически здоровых лиц не было выявлено зависимости энзимных показателей от пола и возраста. В связи с этим данные факторы при анализе изменений активности ферментов у больных ССД не учитывались. Референтные пределы активности ферментов ($M \pm 2\sigma$) составили: КО – 2,31-4,55 нмоль/мин/мл; КДГ – 3,77-6,61 нмоль/мин/мл; СОД – 3,34-7,46 ЕД.

У больных ССД (группа в целом) по сравнению с референтной группой выявлено значительное повышение активности всех включенных в исследование энзимов (табл. 1).

Обращает на себя внимание, что если в группе лиц с хроническим течением заболевания достоверные различия с референтной группой были отмечены только для активности КДГ и СОД (табл. 1), то при подостром и остром течении ССД разница была достоверной для активности всех энзимов ($p<0,001$).

Нами обнаружена зависимость энзимных показателей от характера течения ССД. Сильная корреляция обнаружена для активности КО ($\rho=0,80$; $p<0,001$). В отношении активности КДГ ($\rho=0,66$; $p<0,001$) и СОД ($\rho=0,42$; $p=0,002$) имела место взаимосвязь умеренной силы. Следует отметить, что хроническое течение ССД, при котором скорость развития тяжелых висцеральных поражений невилика, сопровождалась более низкой активностью КО ($p<0,001$), КДГ ($p<0,001$), СОД ($p=0,003$) посравнению с более агрессивными (подострым и острым) вариантами течения заболевания. В то же время у больных с острым течением ССД активность СОД была ниже, чем при подостром, практически достигая значений, характеризующих хроническое течение (однако в связи с малым числом больных с острым течением ССД статистическое сравнение между группами на данном этапе исследования не выполнялось).

Таблица 1

Активность ферментов в плазме крови больных ССД

Фер-мент	Больные ССД				Здоро-вые, n=30	p, крите-рий Манна-Уитни
	Степень активности			Группа в целом, n=51		
	хрони-ческое, n=25	подо-строе, n=22	острое, n=4			
КО	3,50 (3,23; 3,79)[2]	4,31 (4,11; 4,57)	4,57 (4,48; 4,66)	3,93 (3,50; 4,41)[1]	3,47 (3,04; 3,73)[1,2]	[1]p<0,001 [2]p=0,669
КДГ	6,51 (6,21; 7,09)[2]	7,51 (6,95; 7,75)	8,24 (8,10; 8,31)	7,03 (6,51; 7,69)[1]	5,26 (4,81; 5,58)[1,2]	[1]p<0,001 [2]p<0,001
СОД	6,37 (5,29; 7,66)[2]	8,01 (7,28; 8,94)	6,92 (6,21; 7,54)	7,32 (5,88; 8,13)[1]	5,46 (4,99; 5,85)[1,2]	[1]p<0,001 [2]p=0,011

Таким образом, согласно полученным данным патологический процесс при ССД сопровождается активацией, как ксантиноксидоредуктазы, обладающей прооксидантной активностью, так и СОД, относящейся к системе антиоксидантной защиты. Интенсификация продукции АФК, свободнорадикального окисления, благодаря адаптационным резервам организма, вызывает компенсаторную мобилизацию антиоксидантов. Наи-

большая напряженность этих процессов наблюдается при подостром и остром течении ССД.

Помимо «окислительного стресса», ассоциированного с АФК, в настоящее время активно обсуждается участие в развитии аутоиммунного воспаления нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET), продуцируемых нейтрофильными гранулоцитами в ответ на действие эндогенных и экзогенных стимулов, в том числе интерлейкина-8, антител к цитруллинированным белкам, ревматоидному фактору, АФК [3,10,11]. Изучение NETоза, его взаимосвязи с прооксидантами и компонентами антиоксидантной системы представляет собой одно из перспективных направлений исследований, направленных на уточнение звеньев патогенеза ССД.

Выводы/заключение

1. ССД характеризуется ростом напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов, о чем свидетельствует повышение активности КО и СОД плазмы крови.

2. В группе больных с подострым и острым течением ССД в отличие от пациентов с хроническим вариантом течения заболевания отмечены более высокие показатели активности КО, КДГ, СОД.

Список литературы

1. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С. Ксантиноксидоредуктаза // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2018. Выпуск XXXV / под ред. д.м.н., профессора И.А.Зборовской – М.:Планета, 2018. – С. 62-68.

2. Дубинина Е.Е., СальниковаЛ.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лабораторное дело. – 1983. –№10. – С. 30-33.

3. Железко В.В., Новикова И.А. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №3. – С.50-54.

4. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 288 с.

5. Мартемьянов В.Ф., Мозговая Е.Э., Бедина С.А. Клиническое значение исследования активности ферментов и изоферментов пуринового метаболизма в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-6. – С. 1048-1052.

6. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

7. Abdulle A.E., Diercks G.F.H., Feelisch M. et al. // The Role of Oxidative Stress in the Development of Systemic Sclerosis Related Vasculopathy. – 2018. – Vol. 9:1177. doi: 10.3389/fphys.2018.01177.

8. Doridot L., Jeljeli M., Chêne C., Batteux F. Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systemic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis // Redox Biol. – 2019. – Vol. 25:101122. doi: 10.1016/j.redox.2019.101122.

9. Jordan S., Maurer B., Michel B., Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice // Ann Rheum Dis. – 2013. – V. 72. № 3. – P. 60.

10. Kaplan, M. J. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases // Arthritis Research & Therapy. – 2013. – Vol. 15. -P. 219–228.

11. Khandpur R. et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis // Sci Transl Med. – 2013. – Vol. 5. -P. 178.

УДК: 616.72-002.772: 616.124.2: 616-079.1: 616-097

КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГИДРОКСИХЛОРОХИНА ОКАЗЫВАЕТ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ИЗМЕНЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Никитина Н.В.[1], Александров А.В.[1,2], Александрова Н.В.[1], Зборовская И.А.[1,2], Левкина М.В.[2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) является ранним маркером поражения миокарда ЛЖ и указывает на неблагоприятный прогноз в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ревматоидном артрите (РА). Для предупреждения поражения миокарда при РА используются комбинации базисных противовоспалительных препаратов с различными механизмами действия. Применение эхокардиографии (ЭХОКГ) для ранней диагностики ДДЛЖ с последующей возможностью выбора или корректировки проводимой терапии способно оказать значительное влияние на снижение ССО у пациентов с РА. Добавление к терапии больных РА и длительное применение (не менее 6 месяцев) гидроксихлорохина сопровождается замедлением прогрессирования ДДЛЖ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, дисфункция левого желудочка, комбинированная базисная терапия.

COMBINED BASIC THERAPY WITH INCLUSION OF HYDROXYLOROHINE HAS A POSITIVE INFLUENCE ON CHANGES IN THE DIASTOLIC FUNCTION OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nikitina N.V.[1], Aleksandrov A.V.[1,2], Aleksandrova N.V.[1], Zborovskaya I.A.[1,2], Levkina M.V.[2]

[1] *FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;*
[2] *FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia*

Diastolic dysfunction of the left ventricle (DDLV) is an early marker of myocardial damage of LV and indicates an unfavorable prognosis in the development of cardiovascular events (CVE) in rheumatoid arthritis (RA). Combinations of basic anti-inflammatory drugs with different mechanisms are used to prevent myocardial damage in RA. The use of echocardiography for the early diagnosis of DDLV, followed by the possibility of choosing or adjusting therapy, can have a significant effect on the reduction of CVE in patients with RA. Adding and long-term use (at least 6 months) of hydroxychloroquine to the treatment of patients with RA is accompanied by a slowdown in the progression of DDLV.

Keywords: rheumatoid arthritis, left ventricular dysfunction, combined basic therapy.

Введение/цель

Качество и продолжительность жизни больных ревматоидным артритом (РА) в значительной степени зависят от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе и от развития сердечной недостаточности. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях системного воспалительного процесса входит в ряд основных причин смертности у больных РА, причем высокая активность заболевания существенно увеличивает частоту ССО [19]. Помимо активности патологического процесса к факторам риска раннего поражения сердца следует отнести наличие внесуставных проявлений РА и серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) [4].

Выделяют две формы сердечной недостаточности – систолическую и диастолическую. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) является ранним маркером поражения миокарда ЛЖ и указывает на неблагоприятный прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях [9]. Отмечается, что показатели ДДЛЖ достовернее систолических показателей способны отражать функциональное состояние миокарда и в большей степени ответственны за выраженность клинических проявлений ХСН. При РА ДДЛЖ часто не диагностируется, протекает бессимптомно, хотя может

встречаться при низкой активности заболевания [19]. Имеются данные как о более высокой частоте обнаружения ДДЛЖ у пациентов с РА в сравнении с когортой населения без признаков РА (23% против 6%) [18], так и об отсутствии различий между больными РА и здоровыми лицами (по соотношению Е/А) [7]. В целом по результатам работ с использованием большого числа наблюдений, можно утверждать о высокой частоте встречаемости ДДЛЖ при РА [15].

Для предупреждения поражения миокарда при РА, как правило, не достаточно использования только базисных противовоспалительных препаратов, в дополнение к ним добавляются препараты с иными механизмами действия. Для большинства больных РА среди болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) препаратом выбора считается метотрексат (МТХ), ввиду хорошей переносимости у большинства пациентов и широкой возможности эффективного контроля заболевания. В комбинации с метотрексатом могут использоваться как более новые, но дорогие средства (биологические БМАРП), так и давно известные и используемые препараты (сульфасалазин, гидроксихлорохин и др.) [13].

Так как диастолическая дисфункция является информативным предиктором в развитии неблагоприятного прогноза, то ее ранняя диагностика важна для своевременной терапии. Установлено, что даже при отсутствии клинических проявлений поражения миокарда проведение исследований с использованием ультразвука способно выявлять признаки его вовлечения в патологический процесс. Применение визуализирующих методов диагностики, таких как эхокардиография (ЭХОКГ), для ранней диагностики ДДЛЖ с последующей возможностью выбора или корректировки проводимой терапии способно оказать значительное влияние на снижение ССО у пациентов с РА.

Цель исследования – изучить частоту развития ДДЛЖ по ультразвуковым признакам у больных РА и влияние на нее комбинированной базисной терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 68 человек (12% мужчин, 88% женщин) с достоверным (критерии ACR/EULAR, 2010) диагнозом РА (средний воз-

раст – 42±4,5 года, длительность заболевания – 7±2,8 лет). Преобладали пациенты с развернутой стадией заболевания (48,5%), средней активностью (индекс DAS28=3,2-5,1) патологического процесса (85,3%), со второй рентгенологической стадией (47,1%), функциональным классом II (76,5%), серопозитивные по IgM-ревматоидному фактору (80,1%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (83,8%).

Всем пациентам была выполнена ЭХОКГ на ультразвуковой диагностической системе Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея) по стандартной методике (стандартное допплеровское ультразвуковое исследование с оценкой показателей диастолической функции по кривой трансмитрального притока). О нарушении процессов активного расслабления миокарда ЛЖ судили по нарастанию IVRT (isovolumic relaxation time; время изоволюмического расслабления) (норма 70-100 мс), соотношению E/A (максимальная скорость раннего пика E / максимальная скорость предсердной систолы A) (норма 0,8-2,0) и DT (deceleration time; время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ) (норма 170-210 мс). В качестве основного критерия ДДЛЖ использовали величину соотношения E/A, характеризующего структуру диастолического наполнения; период изоволюмического расслабления (время закрытия аортального клапана до открытия митрального) – в качестве косвенного показателя скорости расслабления ЛЖ. Для исключения влияния частоты сокращений сердца все временные показатели соотносили с интервалом RR электрокардиограммы. Признаки развития ДДЛЖ регистрировались в начале лечения (при первичном осмотре), через 3 и 6 месяцев терапии.

Учитывая, что наличие артериальной гипертензии, гипертонической болезни, заболевания почек, прием гипотензивных препаратов могут непосредственно влиять на ремоделирование ЛЖ, пациенты с подобными проявлениями были исключены из исследования.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программы «Statistica 10.0». Нормальность распределения полученных выборок осуществлялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Далее, в зависимости от нормальности распределения признака, использовали методы параметрической или не параметрической статистики. Достоверность различий оценивали на основании t-критерия Стью-

дента, для установления взаимосвязей между факторами применяли корреляционный анализ. За уровень значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Из 68 обследованных пациентов ДДЛЖ по 1 типу (замедление релаксации) была обнаружена в 42,7% случаев. При исследовании ДДЛЖ у пациентов с РА было отмечено нарушение процессов активного расслабления миокарда ЛЖ, о чем достоверно свидетельствовало нарастание VIR (время изоволюмического расслабления) и снижение скорости E (скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ).Схематическое изображение фаз и скорости трансмитрального кровотока представлено на рис. 1.

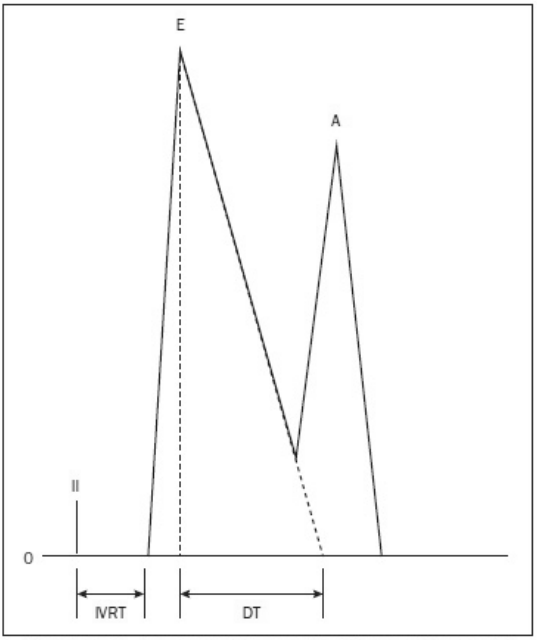

Рисунок 1. Изображение фаз и скорости трансмитрального кровотока.

Примечание: IVRT – время изоволюмического расслабления; E – максимальная скорость в фазу раннего наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость предсердной систолы; DT – время замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ.

В соответствии с обновленными (2016 год) рекомендациями Европейской ассоциацией специалистов по кардиоваскулярной визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging) и Американским обществом эхокардиографии (American Society of Echocardiography) по оценке диастолической функции методом эхокардиографии [16] различают четыре степени тяжести ДДЛЖ (нарушенная релаксация, псевдонормальный тип наполнения, рестриктивный обратимый тип наполнения, необратимая рестрикция). ДДЛЖ можно рассматривать как последовательный процесс от нарушения релаксации с нормальным давлением наполнения до рестриктивного типа с чрезвычайно повышенным давлением наполнения ЛЖ (табл. 1).

Таблица 1

Стадии диастолической дисфункции левого желудочка [16]

Параметры	Степень	Класс
Нарушенная релаксация	I	с или без повышения давления наполнения левого желудочка
Псевдонормальный тип наполнения	II	повышение давления наполнения левого желудочка
Рестриктивный тип наполнения	III	повышение давления наполнения левого желудочка
Необратимая рестрикция	IV	

В таблице 2 приведены некоторые нормативные данные различных допплерографических показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ.

Таблица 2

Отдельные допплеровские признаки, используемые при клинической оценке ДДЛЖ [11]

Показатель	Норма	Нарушение расслабления (Тип I)	Псевдонормализация (Тип II)	Рестриктивное расслабление (Тип III-IV)
A (м/с)	0,22-0,32	0,21-0,28	≥0,35	≥0,25
E/A	>1	<1	1-2	≥2
DT (мс)	160-220	>220	150-200	<150
IVRT (мс)	70-90	>95	60-95	<60

При многих болезнях ДДЛЖ предшествует проявлениям систолических нарушений, что сопряжено с зависимостью активности диастолического наполнения от структуры ЛЖ, характера его предыдущего сокращения, энергетического обеспечения и целого ряда дополнительных факторов.

Применение МТХ в комбинации с гидроксихлорохином (ГХ) достоверно уменьшает активность РА у пациентов, не отвечающих на лечение только одним метотрексатом [1, 13]. Данная комбинация наиболее эффективна при низкой и умеренной степени активности РА (в нашем исследовании таких было 94,1%) и наименее эффективна при далекозашедших стадиях деструктивного процесса в суставах [6].также было отмечено, что у больных с высоким риском ССО применение ГХ (с учетом его гиполипидемического действия) в качестве второго БМАРП может привести к положительному эффекту и в отношении риска развития атеросклероза [6].

Для детального анализа возможных причин ДДЛЖ и влияния на нее базисной терапии были сформированы две сопоставимые группы больных РА (в зависимости от вида проводимой базисной терапии): первую группу (n=36) составили пациенты, принимающие метотрексат в дозе от 10-20 мг в неделю; вторую группу (n=32) – пациенты, принимающие

комбинированную базисную терапию (метотрексат в дозе от 10-20 мг в неделю и гидроксихлорохин 400 мг в сутки). Исходная частота выявления признаков ДДЛЖ была сопоставима в обеих группах (30,6% и 31% соответственно).

Положительная динамика ультразвуковых признаков ДДЛЖ более отчетливо проявлялась у пациентов, получавших комбинированную базисную терапию: через 3 месяца ДДЛЖ определялась у 25% из I-ой группы и у 21,9% – из II-ой; через 6 месяцев терапии – у 19,4% и 12,5% соответственно (рис.2).

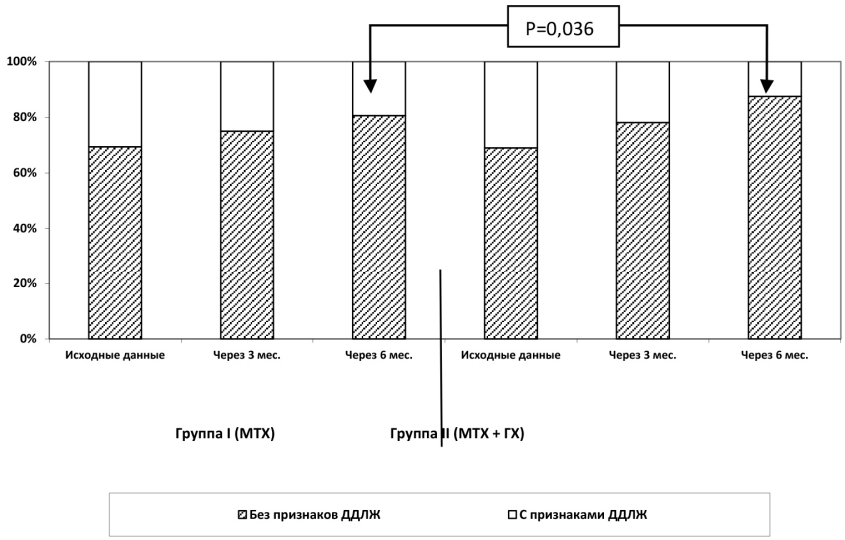

Рисунок 2. Динамика наличия ДДЛЖ у пациентов с РА в зависимости от вида проводимой терапии.

Не наблюдалось различий в группах больных по динамике ультразвуковых признаков ДДЛЖ через три месяца наблюдения (p=0,763). При обследовании, проведенном через 6 месяцев от начала наблюдения, было зарегистрировано достоверное уменьшение (p=0,036) признаков ДДЛЖ в группе пациентов с РА, принимавших комбинацию МТХ и ГХ, по сравнению с больными, проходивших монотерапию метотрексатом.

Различными авторами приводятся сведения, доказывающие как положительное, так и отрицательное влияние МТХ на сердечно-сосудистую систему. Часть работ свидетельствует в пользу того обстоятельства, что МТХ способствует развитию эндотелиальной дисфункции при РА и более чем у трети больных приводит к структурно-функциональным изменениям со стороны сердца и сосудов [3]. Есть работы, доказывающие снижение кардиоваскулярной летальности у пациентов РА, проходивших длительное лечение метотрексатом [2]. В ряде рандомизированных исследований показано, что МТХ уменьшает воспалительные проявления и улучшает липидный профиль, тем самым уменьшая риск развития атеросклероза и клинических проявлений сердечной недостаточности, хотя, наряду с этим, способствует развитию гипергомоцистеинемии и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [8, 12]. С противомалярийными препаратами при РА также все неоднозначно, опубликованы исследования, в которых доказано защитное влияние ГХ на сердечно-сосудистую систему и снижение рисков развития ишемической болезни сердца у пациентов РА при длительном его приеме [14]; есть данные, описывающие токсический эффект ГХ на функцию миокарда с развитием застойной сердечной недостаточности, полной атриовентрикулярной блокады, нарушением систолической функции, гипертрофии миокарда и развитием рестриктивной кардиомиопатии [10, 20]. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что по своему профилю действия гидроксихлорохин в комбинации с другими БМАРП способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [17].

В качестве одной из основных причин прогрессирования сердечной недостаточности при РА следует рассматривать выраженность системного воспалительного процесса на фоне гиперпродукции ряда провоспалительных цитокинов, способных вызывать апоптоз кардиомиоцитов и ремоделирование левого желудочка [5]. Добавление к терапии больных РА и длительное применение (не менее 6 месяцев) ГХ, имеющего широкий спектр иммуносупрессивного действия, сопровождалось в нашем исследовании замедлением прогрессирования ДДЛЖ. ЭХОКГ признаки субклинического поражения миокарда с изменением трансмитрального потока и развитием ДДЛЖ у больных РА характеризуются ухудшением фракции выброса, главным образом, за счет

снижения релаксации левого желудочка. Проведение скрининга ДДЛЖ у больных РА с высоким содержанием АЦЦП и комбинированной базисной терапии с включением гидроксихлорохина позволяет не только осуществлять лучший контроль активности воспалительного процесса при РА, но и способствует более выраженному снижению рисков развития ССО.

Выводы/заключение

Ранняя диагностика ДДЛЖ, в том числе с использованием метода эхокардиографии, важна для своевременного назначения адекватной терапии с целью снижения кардиоваскулярных осложнений у пациентов с РА. Комбинированная базисная терапия при РА способствует снижению активности самого заболевания и тем самым улучшает прогноз у таких пациентов в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности ДДЛЖ.

Список литературы

1. Балабанова Р.М., Gukasyan D.A., Shakhramanova E.L., Goryachev D.V. Эффективность и безопасность гидроксихлорохина иммарда при ревматоидном артрите по данным открытого неконтролируемого исследования в амбулаторной практике // Научно-практическая ревматология. – 2012. – 50(6). – С.42-44. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1292
2. Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2003. – №4. – С.17-19.
3. Мухамедова С.М., Ризамухамедова М.З., Ташпулатова М.М. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом на фоне лечения метотрексатом // Медицина. – 2015. – №1. – С.13-16.
4. Полякова С.А., Раскина Т.А. Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. – 2013. – №1. – С.41-46.
5. Петров А.В., Заяева А.А., Матвеева Н.В. Динамика структурно-функциональных показателей состояния артерий миокарда у больных ревматоидным артритом при лечении метотрексатом и гидроксихлорохи-

ном на протяжении 4-летнего периода наблюдения // Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):299-303.

6. Проценко Г.А. Базисная терапия ревматоидного артрита (ренессанс гидроксихлорохина в схемах лечения) // Український ревматологічний журнал. – 2012. – №47 (1). – С.59-64.

7. Amigues I, Russo C, Giles JT, Tugcu A Myocardial Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis N-Ammonia Positron Emission Tomography/Computed Tomography. Circ Cardiovasc Imaging. 2019 Dec; 12(1): e007495. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007495.

8. Atzeni F, Turiel M, Caporali R. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2010 Oct;9(12):835-9. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.018

9. Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA Inflammatory Arthritis and Heart Disease. Curr Pharm Des. 2018;24(3):262-280. doi: 10.2174/1381612824666180123102632.

10. Dogar MU, Shah NN, Ishtiaq S Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: a case report. Postgrad Med J. 2018 Mar;94(1109):185-186. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-135236

11. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects // Cardiovascular Ultrasound. – 2005. – Vol 3 (9) – P. 1-14.

12. Hänsel S, Lässig G, Pistrosch F. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. Atherosclerosis. 2003 Sep;170(1):177-80.

13. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2

14. Hung YM, Wang YH, Lin L. Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. Int J Clin Pract. 2018 May;72(5):e13095. doi: 10.1111/ijcp.13095.

15. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1665-70. doi: 10.1136/ard.2009.124362.

16. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – N 4. – P. 277-314.

17. Rempenault C, Combe B, Barnetche T. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018 Jan;77(1):98-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.

18. Schau T, Gottwald M, Arbach O. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. J Rheumatol. 2015 Nov;42(11):2029-37. doi: 10.3899/jrheum.141647. Epub 2015 Sep 15.

19. Targońska-Stępniak B, Biskup M, Biskup W. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. Clin Rheumatol. 2018 Dec 12. doi: 10.1007/s10067-018-4369-7.

20. Tselios K, Deeb M, Gladman DD. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. Lupus. 2018 Apr;27(4):591-599. doi: 10.1177/0961203317734922

УДК 616.72-002.772

ФЕТУИН-А В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Папичев Е.В.[1], Заводовский Б.В.[1,2], Сивордова Л.Е.[1], Ахвердян Ю.Р.[1], Полякова Ю.В.[1], Зборовская И.А.[1,2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель работы: Определить диагностическое значение фетуина-А (ФА) при ревматоидном артрите (РА).

Материалы и методы: В наше исследование было включено 90 человек. 60 человек – лица с диагнозом РА, верифицированном на основании критериев ACR/EULAR 2010, 30 человек – условно здоровые лица. В обеих группах определялся уровень ФА методом иммуноферментного анализа и минеральная плотность костной ткани (МПКТ) на аппарате Lunar-DPXGE. Также в группе больных РА определялся уровень 25-гидроксиколекальциферола. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Количественные признаки представлены в формате M± std.dev.

Результаты: Средний уровень ФА в группе больных РА был ниже, чем в группе условно здоровых лиц (731,21±109,9 мкг/мл и 812,9±76,2 мкг/мл соответственно; F=13,34; p=0,0004). Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле M±2σ в группе условно здоровых лиц и составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. Всех больных РА мы разделили на 2 группы по уровню ФА. 1 группа (n=16) с уровнем ФА ≤653,55 мкг/мл и 2 группа с уровнем ФА > 653,55 мкг/мл. Был проведен внутригрупповой анализ, который показал, что у пациентов с пониженным уровнем ФА чаще выявляется остеопороз (87,5% против 36,36%, с χ^2 = 12,2; p=0,00046), остеопоретические переломы (56,25% против 20,45%, с χ^2=7,15; p=0,00746), меньшая МПКТ в поясничных позвонках (0,886±0,136 против 1,069±0,165, с F=15,57; p=0,0002), шейке бедра (0,715±0,125 против 0,874±0,126, с F=18,62; p<0,0001), проксимальном отделе бедра (0,732±0,146 против 0,905±0,141, с F=17,15; p=0,00013) и меньший уровень 25-гидроксиколекальциферола (37,13±15,4 нмоль/л против 50,7±15,7 нмоль/л, с F=8,84; p=0,00427).

Выводы: У пациентов с РА и пониженным уровнем ФА чаще выявляется остеопороз, остеопоретические переломы, меньшая МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедра. Более того, для данного фенотипа пациентов характерен пониженный уровень 25-гидроксиколекальциферола.

Ключевые слова: фетуин-А, остеопороз, остеопоретические переломы, минеральная плотность костной ткани, 25-гидроксиколекальциферол, ревматоидный артрит.

FETUINA-A IN DIAGNOSTICS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Papichev E.V.[1], Zavodovsky B.V.[1,2], Seewordova L.E.[1], Akhverdyan Y.R.[1], Polyakova Y.V.[1], Zborovskaya I.A.[1,2]

[1] FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

[2] FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

Aim: To determine diagnostic role of fetuin-A (FA) for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and Methods: 90 patients were enrolled in our study. 60 of them had RA and 30 were healthy controls. In both groups we measured FA serum concentration using serum ELISA and bone mineral density (BMD) with Lunar-DPX GE. More than that we measured 25-hydroxycholecalciferol serum concentration in patients group. All results were processed using analytics software package (Statistica 10.0).

Results: FA mean level in patients with RA was lower, than in healthy controls (731,21±109,9 ug/ml vs 812,9±76,2 ug/ml; F=13,34; p=0,0004). The reference values for FA were 653,55 – 972,19 μg/ml determined from serum of healthy controls. All patients were divided into two subgroups. Subgroup 1 consisted of 16 patients with low FA levels (≤653,55 μg/ml). Subgroup 2 included 44 patients with normal level of FA (>653,55 μg/ml). Chi-square analysis revealed that patients with lower FA serum concentration had higher rate of osteoporosis (87,5% vs 36,36%, χ^2 = 12,2; p=0,00046) and osteoporotic fractures (56,25% vs 20,45%, χ^2=7,15; p=0,00746). Analysis of variance demonstrated that patients with low FA had lower BMD in lumbar spine (0,886±0,136 vs 1,069±0,165, F=15,57; p=0,0002), femur hip (0,715±0,125 vs 0,874±0,126, F=18,62; p<0,0001) and femur total (0,732±0,146 vs 0,905±0,141, F=17,15; p=0,00013) and lower serum concentration of 25-hydroxycholecalciferol (37,13±15,4 nmol/l vs 50,7±15,7 nmol/l, F=8,84; p=0,00427).

Conclusions: Patients with RA and lower levels of FA had higher rate of osteoporosis and osteoporotic fractures, lower BMD in lumbar spine, femur hip and femur total and lower serum concentration of 25-hydroxycholecalciferol.

Keywords: fetuin-A, osteoporosis, osteoporotic fractures, bone mineral density, 25-hydroxycholecalciferol, rheumatoid arthritis.

Введение/цель

Остеопороз – это болезнь, которая характеризуется низкой массой костей и структурным ухудшением костной ткани, которая ведет к увеличению подверженности переломам, главным образом бедра, позвоночного

столба и запястья. Потеря массы костей, обусловленная остеопорозом, является прежде всего следствием нормального процесса старения, однако она также может быть обусловлена нарушением процесса набора пиковой массы костей или её чрезмерной потерей в зрелом возрасте [3]. Одним из заболеваний, которое сопровождается ускоренной потерей массы костей является ревматоидный артрит (РА) для которого характерны повышенная продукция провоспалительных цитокинов, гиподинамия, функциональная недостаточность суставов и другие состояния [7]. Доказано, что остеопороз является одним из наиболее тяжелых осложнений РА, ухудшающий прогноз и течение болезни [1].

В ряде работ было доказано, что фетуин-А (ФА) является одним из основных белков костного матрикса [8]. Предполагается, что ФА способствует внутрифибриллярной минерализации, блокируя отложение кальция на поверхности коллагеновых фибрилл [6]. Более того, он способен необратимо связывать трансформирующий фактор роста-β (TGF- β), что необходимо для поддержания оптимального соотношения остеобластов/остеоцитов в костном матриксе [2].

Также имеется большое количество исследований в которых была продемонстрирована связь ФА с воспалительными процессами. Предполагается наличие у ФА как противовоспалительных свойств при развитии септических и ишемических процессов, так и провоспалительных – его уровень положительно коррелирует с показателями нсулинорезистентности [4]. Изучение уровня ФА при воспалительных заболеваниях суставов показало наличие у него свойств негативного белка острой фазы [5].

В связи с чем представляет интерес изучение уровня ФА и минеральной плотности костной ткани при РА.

Цель работы:определить диагностическое значение фетуина-А (ФА) при ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы

В наше исследование было включено 90 человек. 60 человек – лица с диагнозом РА, верифицированном на основании критериев ACR/EULAR 2010, 30 человек – условно здоровые лица. В обеих группах определялся уровень ФА методом иммуноферментного анализа и минеральная плот-

ность костной ткани (МПКТ) на аппарате Lunar-DPXGE. Также в группе больных РА определялся уровень 25-гидроксиколекальциферола. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Количественные признаки представлены в формате M±std.dev.

Результаты/обсуждение

Средний уровень ФА в группе больных РА был ниже, чем в группе условно здоровых лиц (731,21±109,9 мкг/мл и 812,9±76,2 мкг/мл соответственно; F=13,34; p=0,0004). Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле M±2σ в группе условно здоровых лиц и составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. Всех больных РА мы разделили на 2 группы по уровню ФА. 1 группа (n=16) с уровнем ФА ≤653,55 мкг/мл и 2 группа с уровнем ФА > 653,55 мкг/мл.

Внутригрупповой анализ распространенности остеопороза и остеопоретических переломов в зависимости от уровня ФА представлен в таблице 1.

Таблица 1

Внутригрупповой анализ по ФА на наличие остеопороза и остеопоретических переломов

Показатель	Пониженный уровень ФА (n=16) 1 группа	Нормальный уровень ФА (n=44) 2 группа	Достоверность, p
Остеопороз Без остеопороза	14 (87,5%) 2 (12,5%)	16 (36,36%) 28 (63,64%)	χ^2 = 12,2; p=0,00046
С остеопоретическими переломами Без остеопоретических переломов	9 (56,25%) 7 (43,75%)	9 (20,45%) 35 (79,55%)	χ^2 = 7,15; p=0,00746

Для пациентов с пониженным уровнем ФА характерно наличие остеопороза и остеопоретических переломов.

Следующим этапом мы определяли взаимосвязь между уровнем ФА, МПКТ и 25-гидроксиколекальциферолом. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Взаимосвязь между уровнем ФА, МПКТ и 25-гидроксиколекальциферолом.

Показатель	Пониженный уровень ФА (n=16) 1 группа	Нормальный уровень ФА (n=44) 2 группа	Достоверность, p
МПКТ L1-L4	0,886±0,136	1,069±0,165	F=15,57; p=0,0002
МПКТ Neck	0,715±0,125	0,874±0,126	F=18,62; p<0,0001
МПКТ Total	0,732±0,146	0,905±0,141	F=17,15; p=0,000113
25 (OH) Витамин Д крови, нмоль/л	37,13±15,4	50,7±15,7	F=8,84; p=0,00427

Нами обнаружена взаимосвязь между пониженным уровнем ФА и меньшей МПКТ по всем исследуемым областям. Более того, у пациентов с пониженным уровнем ФА определяется меньший уровень 25-гидроксиколекальциферола.

Выводы/заключение

У пациентов с РА и пониженным уровнем ФА чаще выявляется остеопороз, остеопоретические переломы, меньшая МПКТ в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедра. Более того, для данного фенотипа пациентов характерен пониженный уровень 25-гидроксиколекальциферола. Таким образом, определение низкого

уровня ФА у больных РА сопровождается нарушением минерализации костной ткани и может использоваться для её диагностики.

Список литературы

1. Зборовская И.А., Сивордова Л.Е., Варгина В.И. и др. Влияние активности РА на развитие вторичного остеопороза // Российский конгресс по остеопорозу: тез.докл. – М., 2003.
2. Demetriou M., Binkert C., Sukhu B., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist // Journal of biological chemistry. – 1996. – №271. – P.12755-61.
3. Klibanski A., Adams-Campbell L., Bassford T., et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // Journal of the American Medical Association. – 2001. – V.285. – №. 6. – P.785-795.
4. Mukhopadhay S., Mondal S.A., Kumar M. et al. Proinflammatory and antiinflammatory attributes of fetuin-a: a novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome // Endocrine Practice. – 2014. – V.20. – №. 12. – P.1345-1351.
5. Sato H., Kazama J.J., Wada Y. et al. Decreased levels of circulating α2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis // Internal Medicine. – 2007. – №. 46. – P.1685-1692.
6. Schinke T., Amendt C., Trindl A., et al. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation *in vitro* and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis // Journal of Biological Chemistry. – 1996. – №. 271. – P.20789-20796.
7. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q., et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis // The journal of rheumatology. – 2000. – №. 27. – P.2582–2589.
8. Triffitt J.T., Gebauer U., Ashton B.A., et al. Origin of plasma alpha2HS-glycoprotein and its accumulation in bone // Nature. – 1976. – №. 262. – P.226-227.

УДК 616.5-036.22

ДОЛГОСРОЧНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕОМЫЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ СОИ И АВОКАДО ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Полякова Ю.В.[1], Ахвердян Ю.Р.[1], Папичев Е.В.[1], Сивордова Л.Е.[1], Королик О.Д.[2], Заводовский Б.В.[1,2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;
[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

При лечении целого ряда заболеваний отмечается низкая приверженность к терапии, что сказывается на результате лечения. Особенно часто эта проблема встречается при назначении препаратов с отсроченным действием. Эффективности терапии остеоартроза зависит от множества факторов. Одним из значимых моментов является соблюдение длительности и повторяемость курсов приема симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA). В ретроспективное исследование было включено 60 пациентов с остеоартритом коленных суставов, которым были назначены неомыляемые соединения авокадо и сои (ASU) на длительный период терапии. Проведена сравнительная оценка состояния костно-мышечной системы и потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) в конце 5-го года наблюдения у данной группы больных. Отмечено значительное ухудшение функционального состояния суставов (ФСС) пациентов прекративших прием ASU после первого курса лечения по сравнению с больными, получавшими ASU в различных режимах в течение 5-ти лет. Пациенты, принимавшие ASU в регулярном режиме имели значительно лучшие характеристики ФСС, чем пациенты, принимавшие препараты периодически и не принимавшие их совсем. Так же отмечено значительное снижение потребности в НПВП при регулярном и курсовом приеме ASU.

Ключевые слова: остеоартрит, прогрессирование остеоартрита, болевой синдром, неомыляемые соединения бобов сои и авокадо, ASU, С-реактивный белок, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах.

LONG-TERM APPLICATION OF ASU IN REAL CLINICAL PRACTICE OF OSTEOARTHRITIS

Polyakova Y.V.[1], Akhverdyan Y.R.[1], Papichev E.V.[1], Seewordova L.E.[1], Korolik O.D.[2], Zavodovsky B.V.[1,2],

[1] *FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;*
[2] *FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia*

In the treatment of a number of diseases, there is a low adherence to therapy, which affects the outcome of treatment. Especially often this problem occurs when prescribing drugs with delayed action. The effectiveness of therapy for osteoarthritis depends on many factors. One of the significant moments is the observance of the duration and repeatability of the courses of taking symptomatic delayed action drugs (SYSADOA).

A retrospective study included 60 patients with osteoarthritis of the knee joints, who in 2011 were prescribed unsinkable avocado and soybean compounds (ASU). A comparative assessment of the state of the musculoskeletal system and the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the end of the 5th year of observation in this group of patients. There was a significant deterioration in the functional state of the joints (FSS) of patients who stopped taking ASU after the first course of treatment compared with patients who received ASU in various regimens for 5 years. Patients who took ASU on a regular basis had significantly better FSS characteristics than patients who took drugs periodically and did not take them at all. Also marked a significant decrease in the need for NSAIDs with regular and course taking ASU.

Key words: osteoarthritis, progression of osteoarthritis, pain syndrome, unsaponifiable soy bean and avocado compounds, ASU, C-reactive protein, the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Введение/цель

В настоящее время в популяции остеоартрит (ОА) является главной и самой частой причиной низкого качества жизни в пожилом и старческом возрасте [9]. Одновременно, имеющиеся на сегодняшний день рекомендации по лечению пациентов с ОА достаточно разноречивы.

Руководство ACR (American College of Rheumatology) условно не рекомендует хондропротективные препараты в терапии ОА, как не имеющие достаточной доказательной базы [12]. Рабочая группа ESCEO в противоположность рекомендациям ACR предлагает в качестве базового лечения SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis), такие как глюкозамина сульфат или хондроитина сульфат (ХС). Оба препарата должны быть рецептурными лекарственными препаратами фармацевтического класса, одобренными в Европе и в других странах, рекомендации основаны

на клинических данных, в том числе по безопасности и возможной дополнительной выгоде при использовании на ранних стадиях заболевания [10].

В 2016 г. РНМОТ (Российское научное общество терапевтов) приняло клинические рекомендации "Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике". В разделе лекарственной терапии ОА особое внимание уделяется регламенту назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в амбулаторной практике и базисным противовоспалительным препаратам в комплексной терапии ОА. Выделяется ведущая задача по комплексному воздействию на хрящ с целью сохранения его функции. Отмечен наибольший клинический результат при использовании комбинированных препаратов ХС и глюкозамин гидрохлорида, диацереина и неомыляемых соединений авокадо и сои (ASU). Выносится положение о необходимости назначения препаратов данной группы на период 2-4 года [9].

Предполагается, что ASU модулирует патогенез ОА стимулируя выработку коллагена и синтез аггрекана путем ингибирования воспалительных цитокинов (IL-6, IL1, IL8, TNF и PGE2), снижения активности металлопротеиназ (MMP-2,3,13), ингибирования фибринолиза через стимуляцию экспресии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [11]. Считается, что хондропротективные эффекты так же опосредованы коррегирующим влиянием на тканевой фактор роста (TGF-beta) на фоне подавления выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в синовиальной жидкости. Доказано, что TGF-beta обладает неоднозначным действием на хондроциты и остеоциты. При ОА в культуре хондроцитов под воздействием TGF-beta происходит значимое увеличение синтеза протеогликанов, в нормальных хондроцитах данный процесс требует длительного срока инкубации. TGF-beta – плейотропный фактор, обладает иммуносупрессивными свойствами и одновременно является хемотаксическим фактором и мощным стимулятором пролиферации фибробластов. Он способен угнетать высвобождение ферментов из различных клеток и увеличивать продукцию ингибирующих ферменты факторов [3]. ASU также ингибирует всасывание холестерина и эндогенный биосинтез холестерина, который способствует влиянию активных форм кислорода на хондроциты [11].Имеются данные о повышении концентрация антител к окисленным

липопротеинам низкой плотности (анти-оЛНП) при ОА, так же у пациентов, принимающих ASU, лучший эффект от лечения был получен именно в группе с высоким уровнем анти-оЛПНП [5]. На клиническом уровне ASU уменьшают боль и положительно влияют на амортизационные свойства, улучшая функцию суставов, что приводит к снижению зависимости от анальгетиков [11].

Целью нашего исследования было определить эффективность и безопасность длительной терапии ASU в зависимости от приверженности к долгосрочному приему препарата.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 60 пациентов с ОА. Были исследованы клинические и лабораторные показатели, отражающие тяжесть ОА: суммарный индекс WOMAC, стандартный комплекс лабораторных тестов. Всем обследованным больным ОА проводилось лечение, соответствовавшее клинической ситуации: при выраженном болевом синдроме, наличии синовита назначались НПВП коротким курсом per os или в/м, локальная терапия НПВП и/или диметилсульфоксидом. 40 пациентов с ОА на этапе включения в исследование получали ASU в течение 6-ти месяцев в дозе 300 мг в сутки. Группу сравнения составили 20 пациентов с ОА, не получающих ASU в комплексной терапии. В дальнейшем всем пациентам было рекомендован курсовой прием ASU, НПВП по потребности, немедикаментозные методы терапии. Через 5 лет было проведено исследование, отражающее приверженность пациентов к рекомендованной терапии, оценены клинические и лабораторные показатели. Ретроспективно оценено состояние 60 пациентов. Группа регулярно принимавшая ASU (не менее 70% от рекомендованного курса) составила 19 человек, 25 пациентов принимали ASU от 31 до 69% от рекомендованного курса и 16 пациентов приняли до 30% необходимого на 5-ти летний курс препарата (прекратили прием ASU после первого курса и в дальнейшем не принимали препараты из группы SYSADOA по различным причинам в течение 5 лет).

Критерии включения: первичный остеоартроз суставов кистей и коленных суставов 1-3 стадии с потребностью приема НПВП не менее 30 дней за последние 3 месяца на этапе включения в исследование.

Критерии исключения: вторичный остеоартроз,применение SYSADOA из других групп и введение препаратов гиалуроновой кислоты в течение 5-ти летнего периода.

Клиническая характеристика больных:

60 больных ОА в возрасте от 34 до 77 лет, из которых 41 женщина (68%) и 19 мужчин (32%). Средний возраст женщин с ОА составил 48,32± 3,28 лет, мужчин – 53,67±4,28 лет.

Результаты исследования и обсуждение: В первый год терапии в результате лечения с включением в схему ASU у всех пациентов было отмечено достоверное снижение индекса WOMAC, улучшение функционального статуса суставов, снижение уровня лабораторных показателей воспаления. В основной группе изменения были достоверно более выражены, чем в группе сравнения [7].

В ретроспективном исследовании пациенты были разделены на следующие группы: 1-ая группа регулярно принимавшая ASU – 70-100%, что составило 24-30 упаковок за период наблюдения (19 человек), 2-ая группа, принимавшая ASU от 31 до 69% – 10-23 упаковки (25 человек), 3-я группа – от 10 до 30% – 3-9 упаковок (16 человек) от рекомендованной длительности. По потребности в НПВП на фоне приема ASU мы получили следующие данные (таб. 1).

Результаты/обсуждение

Таблица 1

Потребность в нпвп в зависимости от приверженности к терапии

	1. ASU регулярно (70-100%), n = 19	2. ASU (31-69%), n = 25	3. ASU (10-30%), n = 16
Потребность в постоянном приеме НПВП	3 (15,79%)	6 (24%)	10 (62,5%)
Потребность в редком приеме НПВП*	12 (63,16%)	17 (68%)	5 (31,25%)

Отсутствие приема НПВП в течение последних 2-х лет	4 (21,05%)	2 (8%)	1 (6,25%)
Chi-sguare = 15,31621, p = 0,00409			
СРБ (норма 0,0 – 5,0 мг/л)	3,8±0,7	4,1±0,8	6,4±0,9

* Потребность в редком приеме НПВП (1-2 раза в неделю или короткими курсами по 5-7 дней 1 раз в 2-6 месяцев)

Таблица 2

Приверженность к терапии в зависимости от формы ОА

	1. ASU регулярно (70-100%), n = 19	2. ASU (31-69%), n = 25	3. ASU (10-30%), n = 16
Классификационные критерии ОА			
Узелковая форма	7 (36,84%)	8 (32%)	3 (18,75%)
Безузелковая форма	2(10,53%)	1 (4%)	6 (37,5%)
Только к/с	4 (21,05%)	7 (28%)	2 (12,5%)
Генерализованный (ПМФС/ДМФС+1палец или пястно-фаланговые+к/с или пястно-фаланговые + 1 палец стопы (пред-плюсне-плюсн)	6 (31,58%)	9 (36%)	5 (31,25%)
Chi-sguare = 9,853351, p = 1,3097			
Субъективная оценка эффективности терапии ASU пациентом**			
Хорошо	13 (68,4%)	14 (56%)	0
Удовлетворительно	6 (31,6%)	11 (44%)	4 (25%)
Неудовлетворительно	0	0	12 (75%)

Несмотря на то, что изначально пациенты делились на группы, сопоставимые по клиническим проявлениям ОА, в исходной ситуации в 1 группе оказались пациенты, наиболее приверженные к рекомендованной терапии с хорошим ответом на ASU. Вторую группу составили пациенты, принимавшие ASU согласно рекомендациям, но более короткими курсами по различным причинам (стоимость препарата, побочные эффекты). Побочные эффекты на прием ASU в течение длительного срока были связаны с дискомфортом в животе, незначительная тошнота на фоне длительного приема ASU. При незначительной выраженности симптомов пациенты в большинстве случаев продолжали принимать препарат, сместив прием капсул на обеденное время (с основным приемом пищи). В третью группу вошли пациенты, имевшие исходно лучшие показатели состояния суставов, изначально у них имелась меньшая потребность в НПВП, а так же пациенты не отметившие эффекта от терапии ASU при первичном назначении. Пациенты 3 группы разделились на тех, которые считали, что эта группа препаратов не эффективна после просмотра телевизионных передач, посвященных проблемам лечения ОА, или по отзывам врачей и пациентов, не признающих эффективность SYSADOA, а так же пациенты, считающие стоимость препаратов слишком большой для их бюджета.

Учитывая хорошую переносимость ASU в нашем и ряде других исследований [1, 8], отсутствие взаимодействия с антигипертензивными, гиполипидемическими и антикоагулянтными препаратами [13], возможность совмещения с приемом НПВС и/или анальгетиков [9, 13], отсутствие влияния на деятельность, требующую повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами [13], данный препарат может быть назначен пациентам с высокой коморбидностью. Одновременно отмечается снижение СРБ как маркера системного воспаления, со 2-го месяца лечения проявляются начальные эффекты обезболивающего действия с последующим потенцированием в ходе дальнейшего лечения [6, 8]. Так же необходимо отметить, что улучшение функционального статуса на фоне лечения, приводит к улучшению качества жизни пациентов с ОА: улучшение сна за счет уменьшения/отсутствия ночных болей, возможность выполнения физических нагрузок, которые ранее вызывали обострение болевого

синдрома. Снижение интенсивности боли позволяет проводить полноценную реабилитационную терапию, так же улучшающую ФСС [2, 4]. Снижение количества принимаемых НПВП и расширение двигательного режима способствует снижению веса, улучшению функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой системы [1, 7, 8]. Влияние ASU на системное воспаление и уровень окисленных липопротеидов низкой плотности позволяет говорить о плейотропных эффектах данного соединения и предполагать замедление атеросклеротических процессов в сосудистой стенке [1, 7, 8], что требует дальнейшего изучения.

Выводы/заключение

В результате ретроспективной оценки клинико-лабораторных показателей можно отметить достоверную разницу потребности в НПВП у пациентов из групп регулярно принимавших препарат ASU и больных не принимавших данный препарат в течение периода наблюдения. Большей приверженностью к терапии ASU отличались пациенты с узелковой и генерализованной формами ОА. Учитывая неоднородность групп к концу исследования, небольшое количество пациентов, невозможность проверки достоверности информации при амбулаторном лечении и ретроспективной оценке результатов, полученные нами результаты нельзя интерполировать на популяцию в целом. Тем не менее снижение потребления НПВП в группе больных регулярно принимавших ASU позволяет рекомендовать данный вид терапии пациентам с высоким коморбидным риском.

Список литературы

1. Головач И.Ю., Чипко Т.М., Лазоренко Е.А. и др. Успешное применение неомыляемых соединений авокадо и сои (пиаскледин 300) у коморбидных пациентов с остеоартритом (клинические наблюдения) // Травма. 2016. Т. 17. № 5. С. 6-13.

2. Гурьянова, Е.А. Корригирующие технологии медицинской реабилитации: курортное лечение. Гурьянова Е.А., Клейменова Е.М., Кузьмина М.Г., Голубева Л.А. Конспект лекций / Ответственный редактор А.В. Самойлова. Чебоксары, 2013.

3. Дмитриева Л.А. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2007, 4 (56) С. 165-169.

4. Доценко, С.С. Качество жизни больных ревматоидным артритом. С.С. Доценко, Л.Н. Шилова, О.Д. Королик, Е.Г. Коренская. В сборнике: XI национальный конгресс терапевтов Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. 2016. С. 48.

5. Заводовский, Б.В. Оценка эффективности неомыляемых соединений сои и авокадо в терапии болевого синдрома у больных остеоартрозом / Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова. XXII Российская научно-практическая конференция с международным участием "Боль – болезнь. От теории к практике". Российский журнал боли. №2. – 2016. – С. 66-67.

6. Зборовская, И.А. Динамика лабораторных маркеров воспаления и липидного обмена в сыворотке крови больных ОА на фоне применения неомыляемых соединений сои и авокадо. И.А. Зборовская, Л.Е. Сивордова, Б.В. Заводовский и др. В сборнике: Международна научна школа "Парадигма". Лято – 2015 сборник научни статии в 8 тома. А. В. Берлов, Т. Попов и Л.Ф. Чупров. 2015. С. 122-128.

7. Зборовский, А.Б. Эффективность применения неомыляемых соединений бобов сои и авокадо у сотрудников учреждений здравоохранения города Волгограда с остеоартрозом / Зборовский А.Б., Ахвердян Ю.Р., Сивордова Л.Е., Симакова Е.С., Заводовский Б.В. // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 2. С. 41-44.

8. Курята А.В., Черкасова А.В. Инсулинорезистентность и системное воспаление у пациентов с остеоартрозом в сочетании с ожирением: эффективность симптоматических препаратов замедленного действия // Травма. 2016. Т. 16. № 1. С. 47-54.

9. Наумов, А.В. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. Москва, 2016. А.В. Наумов, Л.И. Алексеева. 52 с.

10. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical

and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Seminars in Arthritis and Rheumatism. Vol. 44 (2014) 253-263.

11. Christiansen B.A., Bhatti S., Goudarzi R., Emami S. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables // Cartilage. 2015 Vol. 6(1):30-44.

12. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al.American College of Rheumatology 2012. Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / // Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 4, 2012, P. 465– 474.

13. https://medi.ru/instrukciya/piaskledin_4865 [дата обращения 07.05.2019].

14. Kume N., Kita T. Roles of lectin-like oxidized LDL receptor-1 and its soluble forms in atherogenesis // Curr Opin Lipidiol Curr Opin Lipidiol. – 2001. – Vol. 12/ – P. 419-423.

УДК 616.71-007.234

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Сивордова Л.Е. [1], Арефьева Л.С. [2], Полякова Ю.В. [1], Папичев Е.В. [1], Ахвердян Ю.Р. [1], Рогаткина Т.Ф. [2], Заводовский Б.В. [1,2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Обследовано 130 больных с ревматоидным артритом. На фоне 6-месячного лечения аторвастатином наблюдалась стабилизация показателей минеральной плотности костной ткани и положительная динамика лабораторных показателей. В группе больных, получавших препараты кальция, происходило дальнейшее прогрессирование остеопороза. Применение аторвастатина у больных РА с остеопорозом позволяло стабилизировать показатели минеральной плотности костной ткани, улучшить показатели, отражающие интенсивность костной резорбции. Эти данные могут свидетельствовать о том, что аторвастатин может, использоваться в комплексной терапии остеопороза при РА.

Ключевые слова: остеопороз, ревматоидный артрит, переломы костей, факторы риска, воспаление, адипоцитокины.

EFECTS OF ATORVASTATIN ON THE CONDITION OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS COMPLICATED BY OSTEOPOROSIS

Sivordova L.E. [1], Aref'eva L.S. [2], Polyakova Yu.V.[1], Papichev E.V. [1], Akhverdyan Yu.R. [1], Rogatkina T.F. [2], Zavodovsky B.V. [1,2]

[1] FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;

[2] FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

We observed 130 rheumatoid arthritis patients. Against the background of a 6-month treatment with atorvastatin, stabilization of bone mineral density indicators and positive dynamics of laboratory parameters were observed. In the group of patients receiving calcium supplements,

further progression of osteoporosis occurred. The use of atorvastatin in patients with RA with osteoporosis made it possible to stabilize the bone mineral density indices, to improve the indices reflecting the intensity of bone resorption. These data may indicate that atorvastatin can be used in the treatment of osteoporosis in RA.

Key words: osteoporosis, rheumatoid arthritis, bone fractures, risk factors, inflammation, adipocytokines.

Ввведение/цель

В последние годы в литературе стали все чаще появляться данные о плейотропных эффектах статинов. В частности, доказана их способность повышать минеральную плотность костной ткани. Интересен также факт близости механизмов действия статинов и бисфосфонатов, который заключается во влиянии на цикл синтеза мевалоновой кислоты. Фактически при применении бисфосфонатов – ингибиторов фарнезилсинтетазы, и статинов (классические ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А), лимитирующих продукцию мелованата, происходит гибель остеокластов посредством апоптоза. В результате этого снижается интенсивность резорбции кости и восстанавливается ее баланс с остеообразованием. До сих пор недостаточно изученной остается эффективность применения статинов для лечения остеопороза при ревматических заболеваниях.

Цель исследования: повышение качества лечения больных ревматоидным артритом (РА), осложненного остеопорозом, путем применения в комплексной терапии этого заболевания аторвастатина.

Материал и методы

Было обследовано 130 больных с достоверным диагнозом РА. Из них 98 пациентов составили женщины (75,4%) и 32 – мужчины (24,6%), в возрасте от 24 до 75 лет. Минеральная плотность кости определялась методом рентгеновской остеоденситометрии с использованием аппарата «LUNARDPXPRO» (GE, США).

Больные с остеопорозом и остеопенией были рандомизированы на две группы: I группа – 38 человек принимали аторвастатин в дозе от 20 до 40 мг в сутки в течение 6 месяцев, II группа – 29 пациента, которые принимали препараты кальция в дозе 1000 мг в сутки. Все показатели изучались до лечения и через 6 месяцев от его начала.

Результаты/обсуждение

При обследовании 130 больных РА у 67 пациентов (51,5%) обнаружено снижение показателей Z и T ниже границ нормы. Из них у 9 больных РА (6,9%) был выявлен остеопороз, у 58 (44,6%) – остеопения (различия с группой сравнения достоверны χ^2=34,56, p<0,001).

Данные об эффективности применения аторвастатина при РА представлены в таблицах 1 и 2. На фоне 6-месячного лечения в группе больных, получающих аторвастатин, наблюдалась стабилизация минеральной плотности костной ткани, показателей T, Z. Отмечалась достоверная положительная динамика лабораторных показателей: происходило уменьшение выделения с мочой CrossLaps, снижение активности кислой фосфатазы крови, что может свидетельствовать о наличии у аторвастатина антирезорбтивного эффекта. Было отмечено, некоторое увеличение мышечной силы у больных, получающих аторвастатин. Побочные эффекты были маловыраженными. У одного больного отмечалась тошнота при приеме препарата в дозе 40 мг в день, другой больной после приема препарата в такой же дозе отмечал дискомфорт в животе и расстройство стула. Данные побочные эффекты самостоятельно прошли после снижения дозы препарата.

Таблица 1

Динамика показателей минеральной плотность костной ткани у больных ра с остеопорозом и остеопенией на фоне лечения.

Показатель	I группа аторвастатин n=38	II группа препараты кальция n=29
Показатель Z		
До лечения	-1,59±0,2	-1,37±0,16
После лечения	-1,41±0,2	-1,42±0,11
Достоверность	t =0,636 p<0,05	t =2,839 p<0,01
Показатель T		
До лечения	-2,47±0,3	-2,25±0,14
После лечения	-2,24±0,2	-2,81±0,19
Достоверность	t =0,637 p>0,05	t =2,370 p<0,05

Во II группе, получавшей монотерапию препаратами кальция, происходило прогрессирование остеопороза: минеральная плотность костной ткани продолжала снижаться, биохимические маркеры костного метаболизма отражали дальнейшее развитие остеопороза.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей костного ремоделирования у больных ра с остеопорозом и остеопенией на фоне лечения

Показатель	I группа аторвастатин n=38	II группа препараты кальция n=29
CrossLaps, (норма 49 – 460 мгк/моль креатинина)		
До лечения	497,3 ± 18,4	494,6 ± 17,3
После лечения	346,6 ± 16,2	499,9 ± 17,1
Достоверность	t =6,147 p<0,001	t =0,217 p>0,05
Кислая фосфатаза, (норма 67 – 167 нмоль/с×л)		
До лечения	195,6 ± 16,3	191,2 ± 14,7
После лечения	126,7 ± 13,5	194,6 ± 12,9
Достоверность	t =3,250 p<0,01	t =0,173 p>0,05
Остеокальцин, (норма 8,8 – 37,6 нг/мл)		
До лечения	40,54 ± 2,1	40,59 ± 2,2
После лечения	42,36 ± 2,3	40,25 ± 1,9
Достоверность	t =0,584 p>0,05	t =0,116 p>0,05
Общая щелочная фосфатаза, (норма 0,90 – 2,3 мккат/л)		
До лечения	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2

После лечения	2,2 ± 0,1	1,9 ± 0,1
Достоверность	t =1,788 p>0,05	t =0,447 p>0,05
Кальций крови, (норма 2,25 – 2,75 ммоль/л)		
До лечения	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,7
После лечения	2,0± 0,3	2,3 ± 0,2
Достоверность	t =0,171 p>0,05	t =0,274 p>0,05

Течение РА часто осложняется снижением костной массы, микроструктурной перестройкой костной ткани, что ведет к снижению ее прочности, повышенной ломкости и увеличению риска развития переломов. Развитие остеопороза приводит к появлению болей в костях и позвоночнике, возникновению переломов даже при незначительной травме, изменению осанки, что значительно ухудшает качество жизни пациентов, уже страдающих серьёзным недугом, что ведет к ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста. В связи с недостаточной изученностью этиологии, патогенеза, отсутствием специфических клинических и лабораторных признаков заболевания (особенно на ранних этапах), диагностика нередко оказывается ошибочной, а лечение затруднено.

В последние годы в литературе стали все чаще появляться данные о плейотропных эффектах статинов. В частности доказана их способность повышать минеральную плотность костной ткани, снижать окисление фосфолипидов и липопротеинов низкой плотности, обсуждаются их антиоксидантные и противовоспалительные эффекты В результате этого снижается интенсивность резорбции кости и восстанавливается ее баланс с остеообразованием. Аторвастатин является синтетическим статином III поколения, который поступает в организм в активной форме, лактоновое кольцо которого открыто и метильный радикал в нем замещен кальциевой солью. Влияние аторвастатина на костный метаболизм, в отличие от других статинов, малоизученно. Мы в нашем исследовании выявили влияние этого препарата на показатели прочности костной ткани. Объяснить данный факт можно следующим образом. Данные литературы свидетельствуют о тесной связи сосудистых заболеваний с патологией костной системы. При этом остеопороз многие авторы исследований связывают с прогрес-

сированием атеросклероза, в том числе с кальцификацией при этом стенок сосудов. У женщин в период постменопаузы уровень холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности соответственно прямо и обратно коррелирует с показателями минеральной плотности скелета как поясничных позвонков, так и дистальной части лучевой кости. Костная и сосудистая ткани обладают рядом сходных свойств на клеточном и молекул. Костная ткань и костный мозг содержат эндотелиальные клетки, преостеобласты и остеокласты – производные моноцитов, причем все они являются также нормальными компонентами клеточных популяций сосудистой стенки. Как костная ткань, так и стенка артериальных сосудов в условиях атеросклеротического процесса содержат остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, матриксный Gla-протеин, коллаген I типа, оксид азота, а также матриксные везикулы. Синтез холестерина происходит в несколько этапов. На первом этапе 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А превращается в мелованат. Далее мелованат превращается в геранилпирофосфат, который в свою очередь – в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы, активность которой ограничивается бисфосфонатами. Точкой приложения статинов является другой энзим – редуктаза ГМК-КоА. В завершении образуется сквален и, наконец, холестерин. Активация остеокластов происходит при участии промежуточного продукта описанного выше каскада – фарнезилпирофосфата – а также геранилгеранилпмрофосфата (образуется из фарнезилпирофосфата). Процесс активации протекает путем модификации структуры триггерных внутриклеточных протеинов – глутамарилтранспептидаз и ГТФаз. В результате в остеокластах происходит ряд морфологических изменений: полимеризация актина, формирование складчатости мембраны клетки, транспорт везикул и экзоцитоз. По данным литературы, образование активизирующих остеокласты продуктов можно в равной мере эффективно ограничивать invitro путем применения как бисфосфонатов, так и статинов, лимитирующих продукцию мелованата. Фактически, при воздействии статинов или бисфосфонатов происходит гибель остеокластов посредством апоптоза. В результате этого снижается интенсивность резорбции кости и восстанавливается ее баланс с костеообразованием. Другой механизм, посредством которого статины способны оказывать влияние на минеральный состав скелета, заключается в активации промотора морфогенетического костно-

го протеина-2 (bonemorphogeneticprotein-2 – BMP-2) – фактора роста, обуславливающего пролиферацию и созревание остеобластов с интенсификацией формирования костной ткани. Примечательно, что бисфосфонаты – также вызывают у пациентов снижение уровня липопротеидов низкой плотности. Средства данной группы также уменьшают выраженность атеросклеротических поражений в эксперименте у кроликов, что может указывать на возможность того, что некоторые их эффекты в отношении костной ткани опосредуются липидомодифицирующими механизмами.

Выводы/заключение

Применение аторвастатина у больных РА с остеопорозом, в отличие от монотерапии препаратами кальция, позволяет стабилизировать показатели минеральной плотности костной ткани, улучшить показатели, отражающие интенсивность костной резорбции. Эти данные могут свидетельствовать о том, что аторвастатин может, использоваться в комплексной терапии остеопороза при РА.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Терапевтический каскад статинов // Consilium medicum. – 2003. – Экстравыпуск. – С. 7-10.
2. Заводовский Б.В. и др.Ведущие факторы риска развития остеопороза среди работников образовательных учреждений волгоградской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №7. – С.52-55
3. Заводовский Б.В. и др. Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90. – №8. – С.101-106.
4. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. Тер. Архив, 1998, №9, С. 92-95
5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Беневоленская Л.И., Насонова В.А. Патогенез остеопороза: анализ иммунологических механизмов. Клин.ревматология 1996, 3
6. DeMaria A.N. Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Am. J. Cardiol., 2002, 89, 6A, 33D-38D.

7. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 2002, 14, 2, 115-120.

8. Jonsson S.W., Backman C., Jonsson O. et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2001, 28, 12, 2597-2602.

9. McEntegart A., Capell H.A., Creran D et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis // Rheumatol. (Oxford), 2001, 40, 6, 640-644.

10. Papichev E. V. et al. Fetuin-A level and secondary osteoporosis in women with rheumatoid arthritis // Osteoporosis International. – 2018. –Vol.29. – Suppl.1. – P.361

11. Pasceri V., Yeh E.T. A tale of two diseases: aterosclerosis and rheumatoid arthritis. Circulation, 1999, 100, 21, 2124-2126.

12. Tanko L.B., Christiansen C., et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J. Bone Mineral. Res., 2005, 20, 11, 1912-1920.

13. Wallenberg-Jonsson S., Cvetkovic J.T., Sundqvist K.G. et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of aterotrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2002, 29, 5, 875-882.

УДК 616.72-002-031.13

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ

Спицина С.С.[1, 2], Шилова Л.Н.[2], Трофименко А.С.[1, 2], Мозговая Е.Э.[1], Бедина С.А.[1], Тихомирова Е.А.[1], Мамус М.А.[1]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;

[2] ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Целью исследования являлась оценка качества жизни пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов: ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА); получающих метотрексат (МТ) в качестве базисного противовоспалительного препарата (БПВП). В исследование были включены 20 больных РА, 15 – ПсА. Основным критерием включения был приём МТ на протяжении не менее 3-х месяцев в стабильной дозировке. Для оценки активности заболеваний использовались Disease Activity Score с определением СРБ (DAS28-CRP(4)) и Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA), визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и шкала Ликерта, оцениваемые пациентами и врачом. Качество-жизниоценивалосьпоопросникам Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index (BASDAI), The Healthassessmentquestionnaire disability index (HAQ-DI), The Short Form Health Survey (SF-36), уровеньдепрессии – по Quick inventory of depressive symptomatology self-report 16 (QIDS SR-16).

У пациентов с РА и ПсА на фоне приёма МТ не была достигнута ремиссия или низкая активность. У всех больных, несмотря на длительный приём МТ в стабильной дозировке, сохранялась клинико-лабораторная активность заболеваний, что отразилось на показателях качества жизни.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, псориатический артрит, метотрексат.

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE JOINTS ON BASIC THERAPY WITH METHOTREXATE

Spitsina S.S.[1, 2], Shilova L.N.[2], Trofimenko A.S.[1, 2], Mozgovaya E.E.[1], Bedina S.A.[1], Tikhomirova E.A.[1], Mamus M.A.[1]

[1] *FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia;*
[2] *FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia*

The aim of the study was to assess the quality of life of patients with chronic inflammatory diseases of the joints: rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA); receiving methotrexate (MT) as a basic anti-inflammatory drug (BAID). The study included 20 patients with RA, 15 – PsA. The main criterion for inclusion was the intake of MT for at least 3 months in a stable dosage. Disease Activity Score with the definition of CRP (DAS28-CRP(4)) and Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA), visual analog scale (VAS) and Liqueur scale evaluated by patients and physician were used to assess disease activity. Quality of life was assessed by the questionnaires Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index (BASDAI), The Health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI), The Short Form Health Survey (SF-36), the level of depression – by Quick inventory of depressive symptomatology self-report 16 (QIDS SR-16).

In patients with RA and PsA on the background of MT was not achieved remission or low activity. In all patients, despite the long-term use of MT in a stable dosage, remained clinical and laboratory activity of diseases, which affected the quality of life.

Key words: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, methotrexate.

Введение/цель

Хронические воспалительные заболевания суставов являются социально значимыми болезнями, среди которых распространены ревматоидный и псориатический артриты, когда развиваются стойкий болевой синдром и ограничение подвижности, что может быть связано с различными причинами, но чаще обусловлено развитием синовита [1]. Прогрессирующее нарушение функций суставов приводит, как правило, к снижению качества жизни и ранней инвалидизации больных, наблюдающейся в 20—64,9% случаев. Патологические состояния суставов вызывают изменения как физического, так и психоэмоционального состояния [2]. Поэтому базисная терапия должна не только улучшать клинические показатели, но и положительно влиять на качество жизни, которое в настоящее время рассматривается как критерий эффективности лечения.

Цель исследования – оценка качества жизни пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов: РА, ПсА; получающих МТ в качестве БПВП.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 больных РА, 15 – ПсА. Критерием включения был приём МТ в качестве БПВП на протяжении не менее 3-х месяцев в стабильной дозировке. Всем пациентам проводились осмотр, лабораторное (общий анализ крови, определение острофазовых показателей, а именно СОЭ по Вестергрену, С-реактивный белок в мг/л) и инструментальное обследование (рентгенография пораженных суставов).

Диагноз РА выставлялся согласно классификационным критериям 2010г. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism and Rheumatoid arthritis (ACR/EULAR 2010). Для оценки активности заболевания использовался индекс DAS28-CRP(4). Оценка качества жизни проводилась с помощью ВАШ активности болезни пациентами и врачом, опросников HAQ-DI и SF-36.

Диагноз ПсА выставлялся по Classification criteria for psoriatic Arthritis 2006 (CASPAR 2006). Для оценки активности заболевания использовались индексы DAS28-CRP(4) и DAPSA, ВАШ активности заболевания и шкала Ликерта, оцениваемые пациентами и врачом. Качество жизни оценивалось по опросникам BASDAI, SF-36, HAQ-DI, уровень депрессии – по QIDSSR-16.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ SSPS 20.0.

Результаты/обсуждение

Среди пациентов в группе РА было 15 женщин и 5 мужчин в возрасте 53,8±9,4 лет, продолжительностью заболевания 4,8±3 лет. Поздняя клиническая стадия была диагностирована у 6 человек, развернутая – у 14. Все пациенты имели высокую активность заболевания (DAS28-CRP(4)≥7,06). Серопозитивность была в 80% случаев. Все больные принимали МТ в дозе от 12,5 до 20 мг в неделю на протяжении не менее 1,5 лет, а также НПВП ежедневно, 60% пациентов – глюкокортикостероиды в дозировке до 8 мг в день. У 3 пациентов регистрировалась анемия легкой степени. Среднее число болезненных и припухших суставов было 26 и 23.6±0.9 соответственно. Средняя концентрация СОЭ составила 32 мм/ч, СРБ – 12.9 мг/л. Активность заболевания по ВАШ пациентом была 72.8±2.77 мм, врачом – 76±6.5 мм, по шкале Ликерта – 2,5 балла.

Зарегистрированы нарушения жизнедеятельности от умеренных до выраженных. Отмечался выраженный болевой синдром, который по ВАШ соответствовал в среднем – 78.6±12.6 мм. Значение функционального индекса анкеты HAQ-DI составило в среднем 1.3±0.56 баллов. Наиболее страдали такие виды деятельности, как работа по дому, прогулки, вставание, гигиена. Были выявлены взаимосвязи индекса HAQ с показателями воспалительной активности (DAS28, числом болезненных и припухших суставов, длительностью утренней скованности). По шкале SF-36 были оценены физический и психологический компоненты здоровья, которые оказались сниженными (в среднем 31.54 и 41.04 соответственно).

Среди больных ПсА мужчин было 12, женщин – 3. Возраст больных составил 48,2±10,56 лет, длительность суставного синдрома – от 7 месяцев до 5 лет, длительность кожного синдрома – от 1,5 до 22 лет. Преобладал спондилоартритический вариант (75%) с наличием воспалительной боли в спине согласно критериям ASAS 2009, полиартритический вариант встречался в 20% случаев, мутилирующий – 5%. 26,7% пациентов имели ограниченный вульгарный псориаз, остальные – распространенный. Все больные принимали МТ в дозе от 10 до 20 мг в неделю, а также различные НПВП. Длительность терапии МТ составляла 20,4±13,7 месяцев, на стабильной дозировке все пациенты были не менее 6 месяцев. Все пациенты имели умеренную активность заболевания (DAS28-CRP(4) от 4,28 до 5,01; DAPSA от 23 до 26,8), со средним числом болезненных и припухших суставов 11,8±5,6 и 3,8±0,63 соответственно. Средняя концентрация СРБ составила 15,38 мг/л.

Активность заболевания по ВАШ пациентом была 61±8,9 мм, врачом – 58±4,2 мм, по шкале Ликерта – 2,5 балла. Наличие боли и функциональных ограничений негативно отразились на всех параметрах качества жизни. По SF-36 изменялись физический (41,64±10,9) и ментальный (39,22±9,2) показатели. Значения HAQ-DI колебались от 0,50 до 1,25 (от минимального до умеренного снижения качества жизни), BASDAI – от 3,4 до 5,6 (преимущественно умеренной активности), DLQI – от 7 до 12, QIDSSR-16 – от 5 до 10 (легкая степень депрессии).

Выводы/заключение

Все больные РА имели высокую степень активности заболевания, что отразилось на большом количестве припухших и болезненных суставов,

повышенных значениях острофазовых показателей. По данным основных опросников в группе РА снижено было качество жизни, что обусловлено наличием хронического заболевания.

У пациентов с ПсА на фоне приёма МТ не была достигнута ремиссия или низкая активность. У всех больных, несмотря на длительный приём МТ в стабильной дозировке, сохранялась умеренная клинико-лабораторная активность заболевания, что отразилось на показателях качества жизни, а также проявилось в виде признаков легкой депрессии, что обусловлено, в первую очередь, наличием суставного синдрома.

Таким образом, пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями суставов необходим постоянный мониторинг эффективности проводимой терапии БПВП с целью своевременной коррекции в виде повышения дозировки или назначения комбинированного лечения, что позволит добиться снижения активности, улучшить функциональную способность суставов, повысить качество жизни.

Список литературы

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. – 2018. – №46(1). – С.32-39.

2. Доценко С.С., Шилова Л.Н. Качество жизни пациентов с ревматоидным артритом на ранних этапах заболевания // Научно-практическая ревматология: тезисы VII Съезда ревматологов России. – №55 (2, прил.1). – Москва, 2017. – С.45.

УДК 6.61.614.1: 616.7

ВСТРЕЧАЙТЕ! МКБ-11 ДЛЯ СТАТИСТИКИ СМЕРТНОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (МКБ-11 ССЗ)

Ханов А.Г.

ГБУ РО «ОКБ №2», г. Ростов-на-Дону, Россия

18 июня 2018 г ВОЗ опубликовала XI издание Международной классификации болезней. Документ впервые полностью представлен в электронном виде на сайте организации https://icd.who.int/. Новая МКБ содержит более 55 тыс. болезней, травм и расстройств, включая игровую зависимость. Автором переведен раздел №15: заболевания мышечноскелетной системы или соединительной ткани. Со стороны практического здравоохранения оцениваются новые подходы в организации статистики, клинические перспективы применения новой классификации в ревматологии, отличия от МКБ X.

Ключевые слова: Международная классификация болезней XI, МКБ-11, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани

WELCOME! ICD-11 FOR MORTALITY STATISTICS AND MORBIDITY (ICD-11 GCC)

Khanov A.G.

GBI RR "RCH №2", Rostov-on-Don, Russia

On 18 June 2018, WHO published the XI edition of the International classification of diseases. The document is fully presented in electronic form on the website of the organization for the first time https://icd.who.int/. The new ICD contains more than 55 thousand diseases, injuries and disorders, including game addiction. The author translated section № 15: diseases of the musculoskeletal system or connective tissue. New approaches in practical health care and organization of statistics, clinical prospects for the application of the new classification in rheumatology, differences from ICD X are evaluated.

Keywords: international classification of diseases XI, ICD-11, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue

Как говорится в сообщении ВОЗ, МКБ-11 является основой «для определения тенденций и статистики в глобальном масштабе», это также международный стандарт для докладов о болезнях. Классификация содержит «более 55 тысяч уникальных кодов для травм, болезней и причин смерти»,

давая возможность профессионалам здравоохранения «использовать общий язык» и «делиться информацией по всему миру».

Периодические пересмотры МКБ с 1948 г. координируются ВОЗ. В настоящее время действует X версия классификации, одобренная Всемирной ассамблеей здравоохранения в 1990 г. МКБ-11 будет представлена на утверждение ассамблеи в мае 2019 г. и вступит в силу с 1 января 2022 г.

МКБ-11, подготовка которой велась более 10 лет, отличается от предыдущих версий целым рядом важных улучшений. Она впервые выходит в полностью электронном виде и имеет гораздо более удобный для читателя формат. Кроме того, в ее составление был внесен вклад беспрецедентного числа работников здравоохранения, которые участвовали в совместных совещаниях и выдвигали свои предложения. Группа по МКБ при штаб-квартире ВОЗ получила более 10 000 предложений о внесении изменений в Классификацию.

Данный выпуск является предварительным и ознакомительным и позволит странам выработать планы по использованию новой версии, подготовить ее переводы и провести общенациональную подготовку специалистов здравоохранения.

МКБ-11 отражает прогресс, происходящий в медицине, а также последние достижения научной мысли. Проведена унификация кодов, касающихся резистентности к противомикробным препаратам, которые теперь соответствуют критериям Глобальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS).

В новую классификацию также добавлены главы, в частности, по народной (традиционной) медицине, посвященная сексуальному здоровью, а также в раздел аддиктивных расстройств было добавлено игровое расстройство.

При знакомстве с новой версией МКБ необходимо сразу отметить:

- Переход на МКБ 11 не означает автоматический прогресс национального здравоохранения. США продолжают использовать МКБ 9 по настоящее время.
- В МКБ 11 сохранена алфавитно-цифровая кодовая система, но на более сложном уровне. Генерирование кода происходит автоматически, онлайн, что требует компьютеризации и организации соответствующего рабочего места медицинского работника.

- Потребуется адаптация новой МКБ для России.
- Необходимо тотально обучить всех клиницистов и статистиков новым знаниям.
- На переходный период и вначале использования необходим справочник шифров МКБ X для новой интерпретации в МКБ XI.
- МКБ XI позволяет практически избавиться от неуточненных состояний со знаками .9, БДУ, НКД, как это было в МКБ X.

В новой МКБ класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» получил №15 (ранее 13). Сохранились без изменений 3 рубрики (Артропатии, Болезни мягких тканей, Остеопатии или хондропатии), остальные получили новые названия (Заболевания, связанные с позвоночником, FC00 определенные приобретенные деформации мышечно-скелетной системы или соединительной ткани, не классифицированные в других рубриках; FC01 Постпроцедурные нарушения мышечноскелетной системы; Новообразования мышечноскелетной системы; 4A60 Моногенные аутовоспалительные синдромы; Неорганические специфические системные аутоиммунные расстройства;Симптомы, признаки или клинические проявления мышечноскелетной системы; Структурные аномалии развития скелета; LD28Синдромы вовлечения соединительной ткани как главное проявление;LD24 Синдромы скелетных аномалий как главная характеристика ;FC0Y Другие специфические заболевания мышечноскелетной системы или соединительной ткани; FC0Z Заболевания мышечноскелетной системы или соединительной ткани неуточненные. Как видите, шифрами класса 15 будут пользоваться врачи массовых лечебных специальностей, включая акушеров-гинекологов. Что касается отдельных заболеваний, то их место можно рассмотреть на примере часто встречающихся ревматологических заболеваний, РА и СКВ. Так РА, который входит в рубрику МКБ X, воспалительные полиартропатии с кодом M05-M06, теперь имеет код FA20. Предлагается «древо» от рубрики, которая называется “parent” и переводится как предок, родитель:)Все предки до вершины (Allancestorsuptotop); 15 заболевания опорно-двигательного аппарата или соединительной ткани) Артропатии)Воспалительные артропатии)FA20 ревматоидный артрит)FA20.0 Серопозитивный ревматоидный артрит)FA20.1 Серонегативный ревматоидный артрит. СКВ, которая имеет шифр в МКБ X M32, вновой МКБ относится к Не-органным специфическим сис-

темным аутоиммунным расстройствам с кодом 4А40. «Древо» имеет вид: 04 заболевания иммунной системы; Не-органные системные аутоиммунные заболевания; 4А40 красная волчанка. После привычной кодировки, указания включений и исключений, в новой МКБ предлагается эксклюзивное дополнение: Postcoordination. Адекватного перевода и медицинского термина к этому слову не существует и возможны следующие термины: Пояснения, Вкладка, Детализация (дополнения, уточнения, последующая правка с уточнением, посткоординация*), которые отражают смысл кодирования с дополнением гистологии, анатомии, возбудителя, ассоциации с другими заболеваниями. Предлагаются следующие блоки для выбора и их комбинации: Ассоциированная с …) Вызванная условием) Имеет проявление) Специфическая анатомия) Инфекционный агент) Химические реактивы) Лекарство.

Введение МКБ -11 потребует решения больших организационных проблем – на фоне полной компьютеризации ЛПУ, еще необходимо обеспечить круглосуточный интернет доступ к базовому серверу или пойти по пути обеспечения ЛПУ лицензионными адаптированными копиями новой МКБ, которые будут использоваться локально.

Кроме глобальных подходов, МКБ 11 позволяет широко детализировать патологическое состояние. Так, ревматолог, может при шифровке РА, детализировать поражение суставов с указанием всех пораженных суставов любой или всех анатомических областей. При этом возникает вопрос: что этот даст врачу? Как отразиться на лечении пациента? Для чего использовать огромный объем статистических данных?

Общее впечатление от новой МКБ: складывается мнение о том, что максимально её достоинства могут проявиться в условиях больших, если не сказать громадных, медицинских центров, где возможны микробиологические, гистологические и другие сложные и затратные виды диагностики.

С полным текстом статьи вы можете ознакомиться по адресу: http://visualrheumatology.ru/mkb-11.html

Ввиду большого объема информации, наш перевод разделен на более чем 60 статей, с преимущественным сохранением нозологических групп. В интернете уже имеются переводы МКБ 11, но наш перевод имеет важные отличия. В стандартных переводах указывается только цифровой и бук-

венный код с названием нозологии. Оригинал МКБ имеет еще краткое определение заболевания, которое мы и сделали. Кроме того, мы дополняем перевод скриншотами онлайн версии, что позволяет приблизиться к атмосфере оригинала. Так же, мы прилагаем систему оригинальных кодов МКБ 11 для посткоординационной шифровки, которая исключает ошибки в детализации и позволяет поддерживать высокий научный уровень формулировки диагноза.

Также мы прилагаем перевод МКБ ИБС (http://visualrheumatology.ru/ibs-v-mkb-11.html) в связи с широким распространением коморбидности у ревматологических больных.

Традиционно, в поле профессиональной деятельности ревматологов относят ОРЛ и ХРБС (в МКБ X код I00-I02, I05-I09). В МКБ 11 они отнесены к классу «01 Некоторые инфекционные или паразитарные болезни» и вставлены в класс «11 Болезни системы кровообращения». ОРЛ и ХРБС в МКБ 11 представлены по адресу: http://visualrheumatology.ru/orl-v-mkb-11.html и http://visualrheumatology.ru/hrbs-mkb-11.html.

Список литературы

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS)

2018 version [Электронный ресурс]

Режим доступа: URL: https://icd.who.int/browse11/l-m/en (дата обращения: 09.02.19).

УДК 6.61.615.06: 616.17-001.5

НУЖЕН ЛИ НАМ ПРОРЫВ В БОРЬБЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ И КАК ЕГО ОРГАНИЗОВАТЬ (ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ КЛАССА БИСФОСФОНАТОВ)

Ханов А.Г.[1], Дятчина Л.И.[2], Бровкина С.С.[2]

[1]ГБУ РО «ОКБ №2», г. Ростов-на-Дону, Россия;

[2]ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Остеопороз (ОП), скрытый и манифестированный, широко встречается в клинической практике врачей массовых терапевтических и хирургических специальностей. Однако его диагностикой и лечением они не занимаются, переадресовывая таких больных ревматологу. Решить эту проблему ревматологи не могут из-за своей малочисленности и особенностей медицинской статистики, когда диагноз ОП «теряется» в основном диагнозе или «растворяется» в диагнозе травмы с переломом костей скелета. Массовому и активному лечению ОП препаратами для парентерального введения мешает низкая приверженность пациентов к лечению, страх повторения нежелательных эффектов при применении препарата, которые они перенесли ранее. С другой стороны, лечащие врачи, не имея достаточного опыта, опасаются указанных в инструкциях, «тяжелых» побочных реакций в виде остеонекроза челюсти, развития анурии и ОПН, нарушений ритма сердца. Представляем результаты анализа нашего опыта решения данной проблемы с фармакологическим обоснованием.

Ключевые слова: остеопороз, лечение остеопороза, профилактика осложнений внутривенной терапии бисфосфонатами

DO WE NEED A BREAKTHROUGH IN OSTEOPOROSIS AND HOW TO ORGANIZE IT (THE PHARMACOLOGICAL JUSTIFICATION IN PREMEDICATION FOR INTRAVENOUS BISPHOSPHONATES)

KHANOV A.G.[1], Datchina L.I.[2], Brovkina, S.S.[3]

[1]GBI RR " RCH №2", Rostov-on-don, Russia.

[2.]FSBU HE "Rostov state medical University" MOH Russia; Rostov-on-don, Russia

Osteoporosis hidden and manifested is widely found in the clinical practice of therapeutic and surgical specialties. But they are not engaged in osteoporosis diagnostics and treatment, redirecting such patients to the rheumatologist. To solve this problem, rheumatologists cannot, because of their small number and specification of medical statistics, when the diagnosis of osteoporosis "lost" in the main diagnosis or "dissolved" in the diagnosis of injury with a fracture of the bones of the skeleton. Mass and active treatment of osteoporosis with drugs for parenteral administration is hampered by low patient adherence to treatment, fear of repeating drug side effects, which they suffered earlier. On the other hand, doctors, not having enough experience in using this drug, fear application instruction with "severe" adverse reactions like osteonecrosis of the jaw, anuria and ARF, arrhythmia. We present the results of our experience with the pharmacological justification of the solution of this problem.

Keywords: osteoporosis, treatment of osteoporosis, prevention of complications of intravenous therapy with bisphosphonates.

Введение/цель

ОП, наряду с такими распространенными заболеваниями как ИМ, инсульт, онкологическая патология, сахарный диабет занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [4].

Реальная распространенность ОП вряд ли когда-нибудь будет известна в связи с тем, что ОП, практически не имеет клинических проявлений, кроме болей в спине и проявляется уже своими осложнениями-переломами костей при малейшей травме [11]. Косвенным указанием на ОП является эпидемиология переломов с 2 пиками в зависимости от возраста. Ранний пик не связан с ОП. Вклад остеопоротических переломов во 2-ой пик значителен, особенно при переломах определенной локализации.

Построение эффективной системы борьбы с ОП должно строиться на достоверной статистике [9,10]. Но здесь, имеются организационные препоны. Диагноз ОП, даже при его установлении, часто «выпадает» в связи с отсутствием двойной кодировки диагноза. В клинической практике диагноз ОП указывается как сопутствующий и практически не вписывается в формулировку диагноза основного заболевания. В травматологической практике усилия врача направлены на лечение проявлений перелома, а не диагностику патологии костей терапевтического характера.

Таким образом, показатели статистики ОП отражают в основном диагностическую работу ревматологов, а ввиду их малочисленности, общие показатели заболеваемости ОП низкие. Кроме того, в статистику попадает в основном ОП с тяжелыми осложнениями, приводящими к инвалидиза-

ции пациента. По статистическим отчетам ОП регистрируется во всех субъектах РФ, но это закон «средних» цифр. Если рассмотреть отдельные территории, то в некоторых из них, число больных измеряется единицами или несколькими десятками.

Реальная клиническая практика лечения ОП несмотря на кажущуюся простоту и отсутствие ургентных состояний, далека от совершенства. Со стороны пациента необходимо добиваться приверженности к терапии. Нередко в реальной практике сложно добиться комплаенса приема медикаментов пациентом в рекомендованном врачом или производителем режиме. Очень часто встречается ситуация нон-комплаенса, когда пациент не принял ни одной дозы назначенного ему медикамента. В основе этого лежит, низкая санитарная культура населения, увлечение БАДами и часто причины материального характера. Лекарственные средства для парентерального введения имеют серьезные побочные нефрологические, кардиологические и другие эффекты. Таблетированные препараты могут вызывать серьезные поражения пищевода.

В лечении ОП врач должен придерживаться 3-х основных принципов [3], основным из которых является патогенетический, направленный на нормализацию процессов ремоделирования и минерального обмена костной ткани.

Цель исследования:

1.Провести анализ статистики ОП в Ростовской области (РО) в федеральных показателях

2.Представить подходы и их фармакологическое обоснование медикаментозной профилактики развития побочных эффектов парентеральных БФ для выработки у пациента приверженности к лечению и проведению терапии ОП в полном объёме и достаточной продолжительности.

Статистика ОП в Ростовской области (РО) в федеральных показателях

По данным ФБГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, на февраль 2019 г., официально имеются данные статистического сборника 2018 г за 2017 г. по заболеваемости взрослого населения РФ.[1,2] При анализе статистической ситуации и места ОП в здоровье населения РФ, необходимо соотносить количество зарегистрированных заболеваний и их ста-

тистические показатели в целом по территории, первичную и общую заболеваемость РЗ и долю ОП в них. Нами оценена ситуация в Южном федеральном округе (ЮФО) в целом и его регионах по отдельности и в сравнении с показателями по РО.

Так, в целом, по РФ в 2017 г. в сравнении с 2016 г., зарегистровано снижение первичной заболеваемости населения всего, на 1,44%, по ЮФО показатели практически без изменений. Среди субъектов ЮФО, в РО, заболеваемость населения всего, самая высокая и превышает средний показатель на 21 %, а самый низкий в 2 раза.

Болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (КМСиСТ) с впервые установленным диагнозом зарегистрировано по стране на 0,5% меньше за год наблюдения. Их доля в структуре заболеваемости всего составляет 5,1%. По ЮФО эти показатели +3,2% и 5,4%. По регионам ЮФО, лидирует РО, превышая средний показатель на 48,7% и самый низкий в 2,8 раза.

В РФ, в течение года, число больных ОП с впервые установленным диагнозом увеличилось на 3,8%. Доля ОП в общей заболеваемости в 2017 г составила 0,036%, среди болезней КМСиСТ 0,71%.

Динамика выявления заболеваний ОП впервые, по субъектам в 2017 г составляет:

Центральный ФО – снижение на 1,5%, ниже среднероссийского показателя на 11,5%.

Северо-Западный ФО -повышение на 6,2%, выше среднероссийского показателя на 27%.

ЮФО – повышение на 32,8%, ниже среднероссийского показателя на 30%.

Северо-Кавказский ФО- снижение на 6%, ниже среднероссийского на 41%.

Приволжский ФО – повышение на 5,3%, ниже среднероссийского на 29%.

Уральский ФО – повышение на 2,6%, выше среднероссийского на 8%.

Сибирский ФО – повышение на 0,3%, выше среднероссийского на 79,5%.

Дальневосточный ФО – повышение на 7,3%, ниже среднероссийского на 17,5%.

В Главном медицинском управлении Управления делами Президента РФ число больных ОП с впервые установленным диагнозом за год увеличилось с 387 до 467 чел. (+20,6%).

В сравнении с ЮФО, показатели ОП с первые установленным диагнозом, в РО ниже средних по региону на 5%, в сравнении со среднероссийскими ниже на 33,5%. В сравнении с отдельными территориями ЮФО, показатель ОП в РО в 2 раза ниже, чем самый высокий показатель в Волгоградской области, но выше в 5,5 раза самого низкого в Республике Калмыкия, где зарегистрировано 5 пациентов.

Анализ заболеваемости ОП в стране, показывает большой «разброс» показателей, как в целом по стране, так и внутри регионов, что объясняется не состоянием здоровья населения, а организацией здравоохранения в регионе в целом и качеством работы ревматологической службы территории.

«Революционного» прорыва в выявлении ОП за 2017 г не произошло.

Анализ общей заболеваемости отражает ситуацию по ОП как с впервые установленным диагнозом, так и по обращениям пациентов, у которых диагноз ОП был установлен ранее, что позволяет оценить эффективность работы здравоохранения и планировать медицинские мероприятия на будущее.

Общая заболеваемость населения РФ за год увеличилась на 0,11%, по ЮФО на 1,1%, по РО на 3,2%.Доля болезней КМСиСТ в общей заболеваемости населения РФ 9,6%, по ЮФО 8,4%, по РО 9,8%.Общее количество пациентов с болезнями КМСиСТ за год по РФ практически не изменилось (снижение на 0,1%), в ЮФО увеличилось на 2,7%, в РО увеличилось на 6,5%.

В РФ в течение года общая заболеваемость ОП увеличилось на 1,3%.Доля ОП в 2017 г в общей заболеваемости составила 0,09%, а среди болезней КМСиСТ 0,94%.

Динамика выявления общей заболеваемости ОП по субъектам в 2017 г составляет:

Центральный ФО – снижение на 0,8%, выше среднероссийского показателя на 4,3%.

Северо-Западный ФО – повышение на 10,5%, выше среднероссийского показателя на 33,4%.

ЮФО – повышение на 10,0%, ниже среднероссийского показателя на 55,7%.

Северо-Кавказский ФО – снижение на 0,5%, ниже среднероссийского на 26,4%.

Приволжский ФО – снижение на 0,4%, ниже среднероссийского на 37,6%.

Уральский ФО – повышение на 4,8%, выше среднероссийского на 7,5%.

Сибирский ФО- снижение на 3,5%, выше среднероссийского на 63,7%.

Дальневосточный ФО – повышение на 3,7%, ниже среднероссийского на 2,8%.

В Главном медицинском управлении Управления делами Президента РФ общая заболеваемость ОП за год увеличилось с 3411 до 3659 чел. (+7,2%).

В ЮФО, показатели общей заболеваемости ОП в РО выше средних по региону на 9,7%, в сравнении со среднероссийскими ниже на 51,3%. В сравнении с отдельными территориями ЮФО, показатель общей заболеваемости ОП в РО в 1,4 раза ниже, чем самый высокий показатель в Волгоградской области, но выше в 7,7 раза самого низкого в Республике Калмыкия, где зарегистрировано 18 пациентов.

Теоретически, детализировать распространенность ОП возможно по статистике переломов, но уточнить количество остеопоротических переломов, как и переломов бедра и позвоночника, невозможно, в связи с тем, что эти данные входят в одну рубрику «Травмы и отравления». Существующая организация учета не позволяет указывать остеопоротическую природу переломов в связи с чем они проходят как переломы определенной локализации.

Материал и методы

Нами в течение 7 лет пролечено около 1000 пациентов с использованием различных парентеральных препаратов для лечения ОП. За этот период серьезных побочных эффектов не отмечено, В начале нашего клинического опыта по лечению ОП парентеральными бисфосфонатами (БФ), у больных часто отмечался гриппоподобный синдром, лихорадка, головная боль, тошнота, миалгии, боли в костях, артралгии, что вызывало у пациентов беспокойство, отрицательное отношение к препарату и лечению ОП в

целом. И хотя, эти явления были кратковременными (до 4 дней), они оставляли тяжелый след в сознании пациентов, которые считали, что «пострадали» от медицины. В связи с этим, нами эмпирически была подобрана универсальная схема профилактики побочных эффектов парентеральных БФ на основе их фармакокинетики.

Описание методики:

Глюкоза 5% 200,0 мл +Гепарин 5 тыс ЕД +Преднизолон 60 мг в/в кап +

Глюкоза 5% 400,0 мл + Рибоксин 2% 30,0 мл в/в кап +

Физ р-р 100,0 мл + Золендроновая кислота (ЗК) 5 мг в/в кап

Обоснование фармакологической коррекции нежелательных эффектов БФ

Перед назначением БФ необходима адекватная регидратация организма. С этой целью пациенту вводили 5% раствор глюкозы – 400,0 мл. Для фармакологической защиты почек, профилактики нарушений ритма сердца, вводили 2% раствор рибоксина внутривенно в разовой дозе 30,0 мл. Препарат относится к группе препаратов метаболического действия, оказывает антигипоксический эффект, способствует активизации обмена в условиях гипоксии при отсутствии АТФ, активирует обмен пировиноградной кислоты, необходимой для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, синтезирует нуклеотиды, усиливает активность некоторых ферментов цикла Кребса. Проникая в клетки, оказывает положительное действие на процессы обмена в миокарде, в частности, увеличивает силу сокращений и способствует более полному расслаблению миокарда в диастоле, в результате чего возрастает ударный объем. Препарат обладает профилактическим антиаритмическим действием, что важно в свете имеющихся данных о возможном развитии фибрилляции предсердий. Снижает агрегацию тромбоцитов и активирует регенерацию тканей (миокарда, слизистой оболочки ЖКТ). Дополнительно вводили 60 мг преднизолона в 200,0 мл 5% раствор глюкозы. Внутривенное введение преднизолона до введения БФ предотвращало или смягчало проявления острофазовых постдозовых реакций. Гепарин в дозе 5000 ЕД назначался в/в струйно или в составе капельницы с целью профилактики возможных тромбоэмболических осложнений и улучшения микроциркуляции. После каждого введения ЗК определяли клиренс креатинина.

Профилактика до и постинфузионная острофазовой реакции на в/в введение БФ витамином D

Инструкцией препарата рекомендуется однократный прием больших доз витамина D в определенных клинических ситуациях. Если уровень витамина D до начала лечения не известен, рекомендуется после в/в введения ЗК болюсный прием 50 000 МЕ D или данная доза может быть разделена на 10 дней.

Фармакоэкономика профилактической коррекции нежелательных эффектов терапии внутривенными препаратами класса БФ

«Серьезные» побочные эффекты внутривенных БФ встречаются не часто, но представляют медицинскую проблему отдельному пациенту и сопровождаются значительными затратами общественного здравоохранения. Информацию по экономическим затратам по лечению побочных эффектов получить в настоящее время невозможно по ряду причин: отсутствием проведения клинических исследований по данной проблеме: «слабой» работе Приказа МЗ и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. N 757н "Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения"; невозможности «вычленить» затраты на лечение побочных эффектов из стоимости лечения случая стационарного и поликлинического обслуживания в связи с тем, что история болезни не переоформляется, а сроки лечения просто удлиняются.

Кроме того, не существует отдельного медицинского термина по профилактике или лечению побочных эффектов применения ЛС. Есть термины (премедикация, специальная терапия, сопроводительная, корригирующая терапия), но они не отражают сути и направленности лечебных мероприятий.

Наиболее значительными являются расходы на поздние стадии ХБП вследствие проводимой пациентам дорогостоящей заместительная почечная терапия (ЗПТ) [7].

На заключительном этапе анализа в соответствии с формулами возможно рассчитать экономическое бремя ХБП на всю популяцию пациентов в РФ [8], которая выражается сотнями миллионов руб.

Расчетов по реальным затратам на лечение отдельного эпизода фибрилляции предсердий (ФП) не проводилось в связи с разнородностью клинических ситуаций, при которых регистрируется ФП [12]. Госпитализации по причине ФП составляют около 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [5]. Суммарные расходы на лечение пациентов с ФП в РФ оценены в 102,92 млрд руб. в год [6].

Обсуждение /ОП и служба профилактики переломов

Лечение ОП глобальной целью преследует предотвращение тяжелых медико-социальных последствий переломов различных локализаций. Аксиомой является тезис о «каскаде» повторных переломов у остеопоротических больных. Имеется крупнейшая глобальная программа Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) “CAPTURE THE FRACTURE”, запущенная в 2012 г. В принципе любое ЛПУ может зарегистрироваться по интернету и стать участником программы. По мере наработки результатов, по системе оценки лучших служб, возможно присвоение ЛПУ Золотой, Бронзовой ил Бронзовой звезды. В нашей стране Российской Ассоциацией по остеопорозу в 2012 г запущен проект «ПРОМЕТЕЙ» – «Преупреждение повторных перелоМов у пациентов с осТеопорозом». Существующей номенклатурой и штатным расписанием ЛПУ подобные структуры не предусмотрены. К данной структуре необходима так же «революция» в головах пациентов о масштабах «немой» эпидемии ОП.

Имея большой практический опыт решения вопросов ОП в масштабах РО на уровне областного ЛПУ, мы считаем, что решения этой проблемы в реалиях отечественной медицины возможно пошагово. Примерный план действий излагаем в предложениях.

С полным текстом статьи можно ознакомиться по адресу: **visualrheumatology.ru/прорыв.html**

Предложения:

1. Популяризация результатов нашей работы в широкой клинической практике.

2. Двойное кодирование статистических талонов законченных случаев поликлинического обращения (СПО) и выбывшего из стационара с указанием основного заболевания и сопутствующего ОП.

3. Перенос акцента санпросвет работы с населения, на основные группы врачей, которые имеют частый контакт с пациентами, имеющими факторы риска ОП (эндокринологи, гинекологи, травматологи поликлиник) с проведением с ними обучения.

4. Решение юридических вопросов права диагностики и лечения ОП в свете обязательных клинических рекомендаций и приказов по контролю качества лечения.

5. При выборе тактики лечения, придерживаться использования инъекционных форм в лечении осложненных форм ОП, при наличии коморбидных заболеваний, при подготовке к ортопедическим операциям или у женщин детородного возраста с ОП при желании деторождения, на основе мнения экспертов.

*Проведение различных исследований в рамках требований доказательной медицины по данным тактическим вопросам маловероятно в связи с затратностью, отсутствием интереса у потенциальных спонсоров, малочисленностью ревматологических НИИ и необходимостью длительного наблюдения. Для определения выводов -рекомендаций, достаточно показаний по использованию препарата и имеющихся данных о различных исследованиях по безопасности ЛС и результатах его применения.

6. Практиковать безопасное и комфортное введение ЛС для выработки приверженности к лечению у пациента. Лечение ОП укрепит доверие пациента к врачу в связи с комплексным подходом к сохранению здоровья (особенно гинекологов, травматологов, эндокринологов).Врачу специалисту отойти от СПО или стационарного обслуживания, являющегося основой ОМС, к лечению не болезни, а больного.

7. Практиковать профилактическое лечение возможных осложнений у конкретного пациента с учетом возможных факторов коморбидности для проведения индивидуальной, персонифицированой терапии в противовес стандартных, обезличенных подходов.

8. Разработка для клинической практики в системе ОМС организационных основ перехода от лечения нежелательных и побочных явлений при лекарственной терапии к их профилактике.

9. Лечащим врачам, независимо от специальности, рекомендовать определение риска переломов по шкале FRAX и кардиологических рисков по

Шкале SCORE, 1 раз в год или при наступлении значимых клинических событий.

10. Разработка рекомендаций по лечению ОП у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе для лечения ОП при неотложных состояниях заболеваниях скелета, например при обнаружении компрессионного перелома позвоночника и высоком риске перелома других позвонков по данным DXA, возможно с использованием в/венных бисфосфонатов.

10. Распространить новую парадигму в ревматологии- T2T (treat to target) на лечение ОП.

11. Для статистической поддержки терапии T2T в лечении ОП в годовых отчетах выделять переломы бедра и позвоночника в старшей (>50 лет) возрастной группе, данные которых приблизительно позволят судить о масштабах распространения ОП.

12. В связи с сосредоточением пациентов с осложненным течением ОП в травматологических отделениях больниц скорой помощи, обратиться к их администрации, с предложением в рамках консультации терапевта при поступлении пациента устанавливать клинической диагноз ОП на основании случая перелома. Дежурные терапевты отделений травматологии БСМП должны иметь подготовку, позволяющую им диагностировать ОП и инициировать терапию.

13. Рекомендовать врачам-гинекологам при лечении постменопаузного ОП использовать внутривенный препарат ибандроновой кислоты с доказанной клинической эффективностью, как удобный в клинической практике для врача и пациента с возможностью болюсного введения 1 раз в 3 мес., что одновременно позволит проводить динамическое наблюдение гинекологической патологии.

14. Обсуждение медицинской общественностью понятия «неотложная терапия остеопороза» в клинических случаях когда невозможно оперативное лечение обнаруженных переломов, имеются переломы позвоночника с одновременными высокими показателями потери МПКТ по данным DXA, патологические переломы позвоночника с неврологическими осложнениями, глюкокортикоидный ОП, при лечении системных заболеваниях с использованием высоких доз ГК, пациенты, находящиеся на программном гемодиализе при отрицательной динамике МПКТ в течение 6-12 мес и других ситуациях.

15. Обсуждение вопроса о возможности лечения отека костного мозга по данным КТ в/в БФ короткого действия, как предиктора ОП или обострения РЗ.

16. Выделение понятия «стоматологический» ОП с разработкой критериев диагностики, подходов к лечению для улучшения результатов протезирования зубов и других задач по санированию ротовой полости.

Список литературы

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III // Статистический сборник 2017 год / Москва 2018. [Электронный ресурс] Материал опубликован 05 июля 2018 в 15:02. Режим доступа: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god

2. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV // Статистический сборник 2017 год / Москва 2018. [Электронный ресурс] Материал опубликован 05 июля 2018 в 15:02. Режим доступа: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god

3. Котельников Г.П. Остеопороз: руководство. / Булгакова С.В. – М.: ГЕОТАР-Медиа.2010. – 512 с.: ил.

4. Остеопороз/под. ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа.2012. – 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»).

5. Бунятян Н.Д., Корсун Л.В., Воронкина М.В., Свириденко А.В. Фармакоэкономические аспекты проведения медикаментозной кардиоверсииу пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях стационара // Ремедиум. – 2014. – №12.

6. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н. [и др.] Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. //Клиническая фармакология и терапия, – 2010, – 4: 17–22

7. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т, Котенко О.Н. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т.2, №4. – С.34-39

8. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т.// Фармакоэкономика: теория и практика. 2015. – Т. 3. – № 3. – С. 103-110.

9. Здоровье взрослого населения РО. Выпуск 4. Часть 6. Остеопороз с патологическим переломом http://visualrheumatology.ru/zdorove-vzroslogo-naseleniya-ro-vyipusk-4-chast-6-osteoporoz-s-patologicheskim-perelomom.html

10. Здоровье взрослого населения РО. Выпуск 4. Часть 5. Остеопороз http://visualrheumatology.ru/zdorove-vzroslogo-naseleniya-ro-vyipusk-4-chast-5-osteoporoz.html

11. Куликов А.И., Ханов А.Г. Эпидемиологические тенденции ревмопатологии в Ростовской области. http://visualrheumatology.ru/epidemiologicheskie-tendentsii-revmopatologii-v-rostovskoy-oblasti-itogi-2014-goda.html

12. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew. Paisley study. Stewart JS, Hart CL, Hole DJ, McMurray V.Heart,- 2001,- 86: 516–521.

СОДЕРЖАНИЕ

Александров А.В., Никитина Н.В., Александров В.А., Шилова Л.Н., Алехина И.Ю., Александрова Н.В., Зборовская И.А
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИВНОЙ И ТРЕВОЖНОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ **3**

Александров А.В., Никитина Н.В., Александрова Н.В., Зборовская И.А., Трубенко Ю.А.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С НАЛИЧИЕМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ **12**

Ахвердян Ю.Р., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В., Папичев Е.В., Павловская В.Н.
БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ **19**

Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Папичев Е.В.,Чернов А.С.
КОНЦЕНТРАЦИЯ АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ **24**

Барышов Д.Ю., Гурьянова Е.А.
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СТЕЛЕК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЕ..... 31

Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А.
ЭНЗИМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙСКЛЕРОДЕРМИЕЙ: АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ, КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ..... 38

Войналович-Ханова Ю.А.
СИНДРОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).....46

Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.А., ЗборовскаяИ.А., Мякишев М.В.
ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА.....50

Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.А., Емельянов Н.И., Слюсарь О.П.
ЛАМИНИН И ЭЛАСТИН-КАК НАЧАЛЬНЫЕ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ТОЧКИ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ.....57

Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И., Красильников А.Н., Парамонова О.В.
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 64

Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И.,
Хортиева С.С., Черкесова Е.Г.
ИЗМЕНЕНИЯ АУТОИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ **73**

Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И.,
Парамонова О.В., Бондаренко Е.А.
ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОИММУНИТЕТА К ТИРОКСИНУ И ТРИЙОДТИРОНИНУ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ **82**

Грехов Р.А., Кедрова В.Л., Сулейманова Г.П.,
Коренская Е.Г., Александров А.В.
ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДРУГИХ ПАРАМЕТРОВ **90**

Грехов Р.А., Кедрова В.Л., Сулейманова Г.П.,
Александрова Н.В., Зборовская И.А.
ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ **98**

Жидких А.Н., Кореновская Г.А., Емельянова С.А., Жидких А.А.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА **105**

Калинина Е.В., Кривоспицкая Е.В., Бабаева А.Р., Звоноренко М.С.
КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ **112**

Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Зборовская И.А., Трофименко А.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А., Спицина С.С.
АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ **120**

Никитина Н.В., Александров А.В., Александрова Н.В., Зборовская И.А., Левкина М.В.
КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ГИДРОКСИХЛОРОХИНА ОКАЗЫВАЕТ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ИЗМЕНЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ **128**

Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Зборовская И.А.
ФЕТУИН-А В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ **140**

Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Королик О.Д., Заводовский Б.В.
ДОЛГОСРОЧНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НЕОМЫЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ СОИ И АВОКАДО ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ **146**

Сивордова Л.Е., Арефьева Л.С., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Рогаткина Т.Ф., Заводовский Б.В.
ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ **156**

Спицина С.С., Шилова Л.Н., Трофименко А.С., Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Тихомирова Е.А., Мамус М.А.
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ **164**

Ханов А.Г.
ВСТРЕЧАЙТЕ! МКБ-11 ДЛЯ СТАТИСТИКИ СМЕРТНОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (МКБ-11 ССЗ) **169**

Ханов А.Г., Дятчина Л.И., Бровкина С.С.
НУЖЕН ЛИ НАМ ПРОРЫВ В БОРЬБЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ И КАК ЕГО ОРГАНИЗОВАТЬ (ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ КЛАССА БИСФОСФОНАТОВ) **174**

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Сборник научных работ

Выпуск тридцать шестой

Волгоград, 2019

Тексты статей печатаются в авторской редакции.
Орфография и пунктуация авторов сохранены.

Ответственная за выпуск *М.С. Умнова*
Компьютерная вёрстка *Н.А. Поляковой*

Издательство «Планета»

- подготовка к печати макетов книг, брошюр, журналов, рекламных буклетов, календарей (корректура текстов, техническое редактирование, верстка, дизайн макетов в профессиональных редакторских программах);
- присвоение изданию международного стандартного книжного номера ISBN, индексов ББК, УДК; рассылка контрольных экземпляров в Российскую книжную палату;
- размещение авторских изданий в Научной электронной библиотеке (ELIBRARY.RU);
- полиграфическая печать любой печатной продукции;
- программирование, веб-дизайн и тиражирование электронных изданий.

Сайт: www.planeta-kniga.ru
Тел./факс: (495) 988-72-83 (добавочн. 309, 311), (8442) 49-23-68, 333-823
E-mail: info@planeta-kniga.ru

Подписано в печать 23.08.19.
Бумага офсетная. Гарнитура «Minion Pro».
Печать офсетная. Формат 60x84/16.
Физ. печ. л. 12. Усл. п. л. 11,16.
Тираж 300 экз. Заказ №