

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 пятый

**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, 2018. Выпуск XXXV / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2018. – 272 с.

ISBN 978-5-907109-24-7

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 изображена картина фламандского художника Якоба Йорданса «Семья Йорданс в саду» (1621 год). Признаки ревматоидного артрита заметны на кистях рук у служанки, запечатленной на заднем плане холста.

ISBN 978-5-907109-24-7

© Коллектив авторов, 2018

© Оформление, ООО «Планета», 2018

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Александров А.В.^{1,2}, Шилова Л.Н.², Александрова Н.В.¹,
Никитин М.В.³, Александров В.А.^{1,2}, Зборовская И.А.^{1,2}**

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

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

*³Санаторно-курортный комплекс «Вулан» – НКФ ФГБУ «НМИЦ РвК» МЗ РФ,
Геленджик, Россия*

Целью исследования являлось изучение влияния реабилитационной программы с использованием метода персонифицированной физиотерапии на иммунологические показатели антиоксидантной системы (АОС) у больных ревматоидным артритом (РА). В исследовании приняло участие 63 пациента с низкой активностью РА (DAS28 < 3,2): 45 человек – основная группа и 18 человек – контрольная группа. В схему лечения больных РА основной группы дополнительно был включен трёх компонентный комплекс на основе кинезитерапии, гидрокинезитерапии и низкочастотной магнитотерапии (НМТ). После проведенного лечения в основной группе наблюдались положительные изменения всех изучаемых показателей АОС ($p < 0,05$), кроме антител к глутатионредуктазе ($p = 0,084$) и церулоплазмину ($p > 0,1$). В группе сравнения отмечено только снижение уровня антител к церулоплазмину ($p = 0,035$) и тенденция к повышению общего антиоксидантного статуса ($p = 0,062$). Включение методов персонализированной физиотерапии в реабилитационные мероприятия больных РА способно положительно влиять на большинство иммунологических показателей, характеризующих состояние АОС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антиоксидантный статус, персонифицированная физиотерапия

STUDY OF INFLUENCE OF NEW REHABILITATION TECHNOLOGY ON INDICATORS OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Aleksandrov A.V.^{1,2}, Shilova L.N.², Aleksandrova N.V.¹, Nikitin M.V.³,
Aleksandrov V.A.^{1,2}, 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 Sanatorium-resort complex "Vulan" – Scientific and clinical branch of the FSB Institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Gelendzhik, Russia

The aim of the research was to study the effect of the rehabilitation program using the method of personalized physical therapy on immunological parameters of antioxidant system (AOS) in patients with rheumatoid arthritis (RA). The study involved 63 patients with low RA activity (DAS28 <3.2): 45 patients – the main group and 18 people – the control group. A three-component complex based on kinesitherapy, hydrokinetic therapy and low-frequency magnetotherapy (LFM) was additionally included in the treatment regimen of RA patients of the main group. After the treatment in the main group, positive changes in all the AOS parameters ($p < 0.05$) were observed, except antibodies to glutathione reductase ($p = 0.084$) and ceruloplasmin ($p > 0.1$). The decrease in the level of antibodies to ceruloplasmin ($p = 0.035$) and the tendency to increase the total antioxidant status ($p = 0.062$) were noted in the comparison group. Enabling personalized physical therapy rehabilitation activities in RA patients can positively influence the majority of immunological parameters characterizing the state of the AOS.

Keywords: rheumatoid arthritis, antioxidant status, personalized physiotherapy

Введение/цель

Главное место в немедикаментозной реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями суставов занимают пассивные методы физической реабилитации, к которым, в первую очередь, относятся физио- и бальнеотерапия [1]. Обязательной частью реабилитационного процесса больных, которым угрожает длительная потеря функциональных возможностей, в последнее время становятся методы персонифицированной физиотерапии, основанные как на использовании одного ведущего лечебного фактора, так и на разработке новых многокомпонентных схем [2]. На этапе медицинской реабилитации больных ревматоидным артритом (РА) особое внимание следует уделять динамике иммунологических и биохимических показателей, характеризующих воспалительный процесс и способных реагировать на физиотерапевтические методы коррекции [3]. Воспаление при РА напрямую связано с окислительным стрессом, при котором избыточная продукция кислородных радикалов и недостаточная антиоксидантная

защита приводят к опасному дисбалансу в организме. Оценка окислительного статуса на этапе медицинской реабилитации больных РА способна оказать существенную помощь при определении эффективности предлагаемых физиотерапевтических методов лечения данного заболевания.

Цель исследования – изучение влияния персонифицированной реабилитационной программы на иммунологические показатели антиоксидантной системы у больных РА.

Материал и методы

Обследовано 63 пациента с низкой активностью РА ($DAS28 < 3,2$): 56 женщин и 7 мужчин в возрасте от 28 до 72 лет; медиана продолжительности болезни – 9,3 [3,6;14,7] лет; у 69,8% – эрозивный процесс в суставах; у 20,6% – признаки остеопороза.

Все больные РА были распределены по двум группам: основная ($n=45$) и контрольная ($n=18$). Сформированные группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, длительности анамнеза и тяжести заболевания, а также фактору фоновой медикаментозной терапии. Продолжительность лечения в санаторно-курортных условиях определялась нормативными актами и составляла не более 21 дня. Все больные РА получали климатотерапию и стандартный набор физиотерапевтических процедур (массаж нижних конечностей, йодобромные ванны и плавание в бассейне). Наряду с этим пациентам из основной группы дополнительно был назначен трёх компонентный реабилитационный комплекс, составленный на основе наукометрического анализа используемых в настоящее время для лечения РА реабилитационных технологий (РТ).

По результатам проведенного анализа в новый реабилитационный комплекс были включены следующие методики:

1. Кинезитерапия: ежедневные упражнения обще тренирующего характера на расслабление и координацию, дозированная ходьба по 30-60 минут;
2. Гидрокинезитерапия: лечебное плавание в бассейне с морской водой (в течение 20-40 мин., температура воды 26°C, курс 16-18 процедур);
3. Низкочастотная магнитотерапия (НМТ): использовали аппаратный комплекс «Мультимаг» (Касимовский приборный завод, Рязань, Россия) с

постоянным, переменным, импульсным магнитным полем (от 0,3 до 100 Гц; до 5 мТл); продолжительность процедур 10-20 минут; лечебный курс состоял из 10 процедур.

Оценку эффективности лечения проводили дважды: на первичном приеме и на 30-й день наблюдения. На первом этапе учитывали исходные показатели специальных лабораторных исследований, характеризующих функционирование антиоксидантной системы (АОС): количественное определение общего антиоксидантного статуса методом иммуноферментного анализа (Immundiagnostik, Германия); количественное определение перекисей методом иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия); количественное определение мочевой кислоты (Callegari, Италия); содержание антител к ферментам АОС: ксантиноксидазе (анти-КО), супероксиддисмутазе (анти-СОД), глутатионпероксидазе (анти-ГП), глутатионредуктазе (анти-ГР), каталазе (анти-KAT) и церулоплазмину (анти-ЦП).

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета “STATISTICA 6.0” для Windows. Порог статистической ошибки различных тестов был установлен на уровне 5%.

Результаты/обсуждение

У значительного числа больных РА (53,4%) до начала лечения (по сравнению со здоровыми лицами) отмечалось достоверное угнетение общего антиоксидантного статуса, повышенное содержание перекисей, уровней анти-КО, анти-СОД, анти-KAT и анти-ГП ($p<0,05$), а также тенденция к увеличению содержания МК ($p=0,063$), анти-ГР ($p=0,08$) и уровней анти-ЦП ($p=0,71$) (табл. 1).

Таблица 1

Исходные значения иммунологических показателей у больных РА

Показатели	Здоровые лица (n=30), M$\pm$SD	Больные РА (n=63), M$\pm$SD
Антиоксидантный статус, мкмоль/л	267.4 $\pm$ 115.3	204.9 $\pm$ 83.8
Перекиси, мкмоль/л	365.5 $\pm$ 214.8	509.7 $\pm$ 297.2
Мочевая кислота, мкмоль/л	0.24 $\pm$ 0.13	0.30 $\pm$ 0.15
анти-КО, Ед	0.032 $\pm$ 0.013	0.182 $\pm$ 0.069

анти-СОД, Ед	0.060 ± 0.022	0.169 ± 0.056
анти-ГП, Ед	0.078 ± 0.053	0.157 ± 0.062
анти-ГР, Ед	0.097 ± 0.054	0.125 ± 0.078
анти-КАТ, Ед	0.067 ± 0.039	0.144 ± 0.057
анти-ЦП, Ед	0.094 ± 0.053	0.121 ± 0.072

После проведенного лечения в основной группе наблюдались положительные изменения всех изучаемых показателей ($p < 0,05$), кроме анти-ГР ($p = 0,084$) и анти-ЦП ($p > 0,1$), а в контрольной группе – только снижение уровня анти-ЦП ($p = 0,035$) и тенденция к повышению общего антиоксидантного статуса ($p = 0,062$) (рис.1).

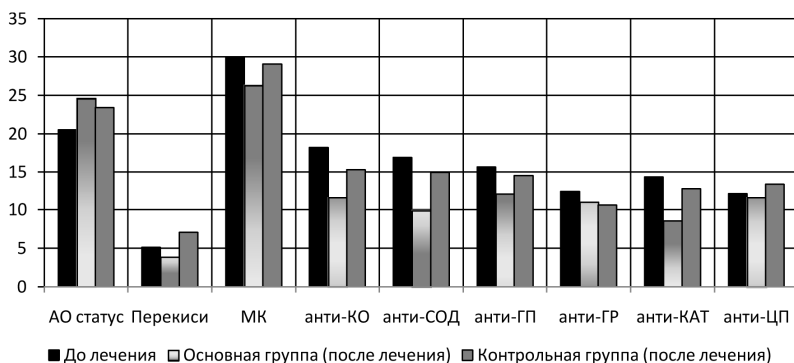


Рисунок 1. Динамика показателей АОС у больных РА в основной и контрольной группах

В основной группе наблюдения четко прослеживается тенденция к нормализации изначально патологически измененных показателей, а в контрольной группе разнонаправленный характер изменений не позволяет в должной мере сделать значимых заключений.

Доказано, что иммунные механизмы занимают ведущее место в развитии РА [4]. Используемые нами различные физические факторы и, в первую очередь, магнитотерапия, которая обладает выраженными противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектами и, в тоже время, относится к наиболее щадящим и легко переносимым методам, обладают достаточно эффективным иммуномодулятором действием.

Положительная динамика иммунологических показателей в основной группе больных РА связана, по нашему мнению, в первую очередь с применением НМТ. Известно, что НМТ обладает выраженным противовоспалительным и трофикорегенеративным действием [5]. Под действием электромагнитных низкочастотных токов происходит активизация адаптационной системы всего организма, восстановление функциональных резервов, нормализация обменных процессов, улучшение центральной и периферической гемодинамики [6]. Нивелирование данных эффектов доступными методами физиотерапии способно. Преформированные физические факторы, такие как магнитотерапия, способны положительно влиять на течение метаболических реакций и степень выраженности локальных воспалительных процессов, а также позволяют избежать негативного действия лекарственной терапии, улучшить клиническое состояние больных [7]. Несомненно, лечебные физические факторы по своему иммуномодулирующему действию уступают типичным иммуностимуляторам и иммуносупрессорам, но в то же время обладают практически полным отсутствием побочных эффектов и осложнений, возможностью потенцирования действия других иммунокорректоров или ослабления их побочных эффектов.

Дальнейшее изучение механизмов действия НМТ на клеточном и субклеточном уровне необходимо для оптимизации и расширения практических возможностей физической иммуномодуляции и персонализированной физиотерапии. С разработкой новых методов реабилитации увеличиваются возможности влияния, как на иммунологические аспекты патологического процесса, так и на клиническую картину РА в целом.

Выводы/заключение

Включение методов персонализированной физиотерапии в реабилитационные мероприятия способно положительно влиять не только на степень выраженности воспалительных процессов и течение метаболических реакций, но и оказывает положительное влияние на отдельные иммунологические показатели, характеризующие состояние АОС у больных РА.

Список литературы

1. Пономаренко, Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: фундаментальные основы и клиническая практика / Г.Н. Пономаренко // Физиотерапия, бальнеология реабилитация. – 2016. – №5. – С. 3-6.
2. Уйба, В.В. Перспективы технологий медицинской реабилитации на санаторно-курортном этапе / В.В. Уйба, В.Ф. Казаков, Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова, С.Н. Колбахова, А.Н. Глухов // Курортная медицина. – 2017. – № 4. – С. 3-10.
3. Глухов, А.Н. Актуальные вопросы медицинской реабилитации на курорте / А.Н. Глухов, Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова // Курортная медицина. – 2017. – № 2. – С. 6-16.
4. Wiik A.S., Gordon T.P., Kavanaugh A.F., Lahita R.G., Reeves W., vanVen-rooij W.J., Wilson M.R., Fritzler M., and the IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology // Arthritis Rheum. (ArthritisCare&Research) 2004; 51: 291-8.
5. Улащик В. С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. – Минск: Книжный дом, 2008. – С. 359-362.
6. Комплексная хрономаннитотерапия / С. Г. Гуржин [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2009. № 7. С. 4–9.
Детярев В.К., Александров А.В., Шилова Л.Н., Александрова Н.В., Ненашева Н.В., Емельянов Н.И., Мозговая Е.Э., Александров В.А., Емельянова О.И., Никитин М.В. Оценка отдаленных результатов применения метода низкочастотной магнитотерапии на санаторно-курортном этапе восстановительного лечения больных с суставной патологией // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25274> (дата обращения: 4.09.2019). DOI 10.17513/spno.25274

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ КРИТЕРИЕВ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОСТЕОАРТРИТОМ

Александров А.В., Никитина Н.В., Александрова Н.В.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,
Волгоград, Россия*

Цель работы: изучить клиническое значение ультразвуковых критериев изменений в синовиальной оболочке полости коленного сустава и их роль в оценке болевого синдрома при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите (ОА). Оценку ультразвуковых изменений проводили у 18 больных РА и 30 больных ОА по следующим критериям: выраженность внутрисуставного выпота, синовиальная пролиферация, локальная васкуляризация синовиальной оболочки. Интенсивность болевого синдрома в коленном суставе при ходьбе определяли по визуальной аналоговой шкале. Выраженность болевого синдрома при ОА в наибольшей степени связана с наличием синовита в суставе, а при РА – с выраженностью синовиальной пролиферации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартрит, ультразвуковой метод исследования

USING ULTRASOUND CRITERIA FOR COMPLEX EVALUATION OF PAIN SYNDROME IN THE KNEE JOINTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

Aleksandrov A.V., Nikitina N.V., Aleksandrova N.V.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named
after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

Objective: to investigate the clinical significance of ultrasound criteria changes in the synovial membrane of the knee joint cavity and its role in the assessment of pain in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA). Evaluation of ultrasound changes was carried out in 18 RA patients and 30 OA patients by the following criteria: severity of intraarticular effusion, synovial proliferation, local vascularization of the synovium. The intensity of pain in the knee joint during walking was measured on a visual analog scale. Severity of pain syndrome in OA is most related to the presence of synovitis in the joint, and in RA – with the severity of synovial proliferation.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ultrasound examination method

Введение/цель

Разнообразные нарушения функций и болевой синдром при поражении коленного сустава способны оказывать существенный дискомфорт для больного человека, приводить к стойкому снижению физической активности и трудоспособности [1]. Часто болевой синдром предваряет появление рентгенологически подтвержденных структурных изменений в суставе [3] и сопровождается увеличением числа различных изменений в синовиальной оболочке по данным ультразвукового исследования [2].

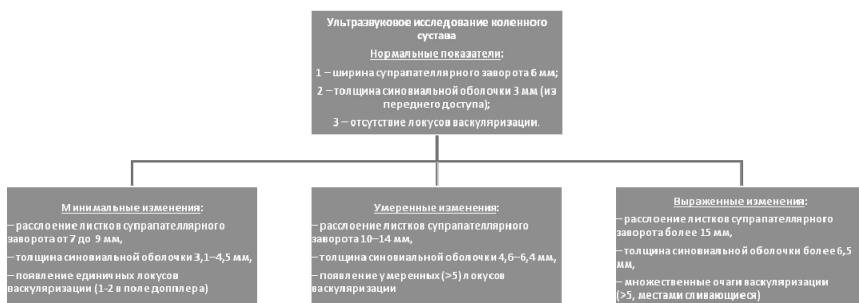
Цель работы: изучить клиническое значение ультразвуковых критериев изменений в синовиальной оболочке полости коленного сустава и их роль в оценке болевого синдрома при ревматоидном артрите и остеоартрите.

Материал и методы

Под наблюдением находились 16 больных ревматоидным артритом (РА) и 30 больных остеоартритом (ОА); выраженность болевого синдрома в коленном суставе при ходьбе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляла не менее 40 мм. Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленного сустава проводилось по стандартной методике с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц на ультразвуковой диагностической системе Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея).

Результаты/обсуждение

Оценку ультразвуковых изменений проводили в верхнем завороте коленного сустава по следующим критериям: выраженность внутрисуставного выпота (1), синовиальная пролиферация (2), локальная васкуляризация синовиальной оболочки по энергетическому доплеру (3).



По степени выраженности болевого синдрома в коленном суставе больные ОА были распределены на три группы: группа А (12 человек) – 41–59 мм, группа В (10 человек) – 60–79 мм, группа С (8 человек) – 80–100 мм по шкале ВАШ.

При сравнении изменений в коленном суставе по данным УЗИ у больных ОА из разных групп были получены следующие результаты:

- группа А: выраженность внутрисуставного выпота – 10 человек (минимальные изменения у 60%, умеренные у 20%, выраженные у 20%), синовиальная пролиферация – 4 человека (умеренные изменения у 50%, выраженные у 50%), локальная васкуляризация синовиальной оболочки – 6 человек (минимальные изменения у 66,7%, умеренные у 16,7%, выраженные у 16,6%);

- группа В: выраженность внутрисуставного выпота – 9 человек (55,6%, 22,2% и 22,2%, соответственно), синовиальная пролиферация – 3 человека (0%, 33,3% и 66,7%, соответственно), локальная васкуляризация синовиальной оболочки – 4 человека (25%, 25% и 50%, соответственно);

- группа С: выраженность внутрисуставного выпота – 8 человек (62,5%, 12,5% и 25%, соответственно), синовиальная пролиферация – 5 человек (20%, 40% и 40%, соответственно), локальная васкуляризация синовиальной оболочки – 3 человека (по 33,3%, соответственно).

Больные РА по степени выраженности болевого синдрома в коленном суставе также были распределены на три группы: группа D (3 человека) – 41–59 мм, группа E (7 человек) – 60–79 мм, группа F (6 человек) – 80–100 мм по шкале ВАШ.

При межгрупповом сравнении изменений в коленном суставе по данным УЗИ у больных РА были получены следующие результаты:

- группа D: выраженность внутрисуставного выпота – 1 человек (минимальные изменения 100%), синовиальная пролиферация – 2 человека (умеренные изменения у 50%, выраженные у 50%), локальная васкуляризация синовиальной оболочки – 2 человека (минимальные изменения 50%, умеренные у 50%);

- группа E: выраженность внутрисуставного выпота – 4 человека (0%, 50% и 50%, соответственно), синовиальная пролиферация – 7 человек (14,3%, 71,4% и 14,3%, соответственно), локальная васкуляризация синовиальной оболочки – 5 человек (20%, 40% и 40%, соответственно);

■ группа F: выраженность внутрисуставного выпота – 4 человека (25%, 75% и 0%, соответственно), синовиальная пролиферация – 6 человек (0%, 16,7% и 83,3%, соответственно), локальная васкуляризация синовиальной оболочки – 3 человека (по 33,3%, соответственно).

Применение УЗИ в диагностике заболеваний коленных суставов позволяет с высокой степенью достоверности определять структурные и функциональные изменения всех составляющих коленного сустава. При гонартрозе (больные с ОА) выраженность болевого синдрома в наибольшей степени связана с наличием синовита в суставе, а при РА – с выраженностью синовиальной пролиферации.

Выводы/заключение

Дополнительное использование ультразвуковых критериев изменений, наблюдаемых в синовиальной оболочке полости сустава больных РА и ОА, способно оказать помощь в прогнозировании болевых ощущений и определении степени выраженности болевого синдрома.

Список литературы

1. Puig-Junoy J., Ruiz Z.A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44(5): 531–41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.012.
2. Sarmanova A., Hall M., Fernandes G.S., Bhattacharya A., Valdes A.M., Walsh D.A., Doherty M., Zhang W. Association between ultrasound-detected synovitis and knee pain: a population-based case-control study with both cross-sectional and follow-up data. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19(1): 281. doi: 10.1186/s13075-017-1486-7.
3. Thomas M.J., Wood L., Selfe J., Peat G. Anterior knee pain in younger adults as a precursor to subsequent patellofemoral osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010; 11: 201. doi: 10.1186/1471-2474-11-201.

УДК: 616-002.772: 616.5-002.525.2: 616-073

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Александров А.В.^{1,2}, Шилова Л.Н.², Алехина И.Ю.¹,
Александрова Н.В.¹, Никитина Н.В.¹, Бенедицкая Е.В.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

Цель исследования: повышение качества лабораторной и функциональной диагностики субклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ). Патология ССС диагностирована у 49,1% больных РА и 66,7% больных СКВ. Ультразвуковые признаки дисфункции клапанов сердца были обнаружены у 36,8% пациента с РА и 23,3% пациентов с СКВ. У всех больных с поражением клапанного аппарата сердца были выявлены в сыворотке крови повышенные значения антител к ксантиноксидазе.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, поражение клапанов сердца

COMBINED USE OF IMMUNOLOGICAL AND ULTRASOUND METHODS OF ESTIMATION OF VALVE HEART STATUS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

**Aleksandrov A.V.^{1,2}, Shilova L.N.², Alekhina I.Yu.¹,
Aleksandrova N.V.¹, Nikitina N.V.¹, Benedickaya E.V.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

Objective: to improve the quality of laboratory and functional diagnostics of sub-clinical signs of cardiovascular disease (CVD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus ery-

thematosis (SLE). The pathology of CVS was diagnosed in 49.1% of RA patients and 66.7% of SLE patients. Ultrasonic signs of heart valve dysfunction were detected in 36.8% of the RA patient and 23.3% of patients with SLE. Increased values of antibodies to xanthine oxidase were revealed in the blood serum of all patients with valve heart disease.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, cardiac valvulopathy.

Введение/цель

При воспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) в патологический процесс вовлечены практически все структуры сердца, а осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) включают, как правило, множество клинических проявлений и связаны, в большинстве случаев, с неблагоприятным прогнозом. Среди внесуставных осложнений РЗ, в первую очередь, таких как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), именно патология ССС является одной из основных причин снижения качества и продолжительности жизни [1, 2]. В патологический процесс могут быть вовлечены практически все сердечные структуры, что в результате ведет к разнообразным и множественным клиническим проявлениям (перикардит, патология клапанного аппарата, изменения системы проводимости, аритмии, миокардит, фиброз миокарда, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, сердечная недостаточность и др.) [3].

Цель исследования: повышение качества лабораторной и функциональной диагностики субклинических признаков вовлечения ССС у больных РА и СКВ.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 57 больных РА (7 мужчин и 50 женщин в возрасте от 26 до 70 лет; средний возраст $50,45 \pm 10,12$ лет; активность по DAS28: низкая – 3,5%, средняя – 86%, высокая – 10,5%) и 60 больных СКВ (55 женщин и 5 мужчин в возрасте от 22 до 56 лет; средний возраст $36,32 \pm 15,27$ лет; SLEDAI = $8,93 \pm 5,74$; ECLAM = $5,3 \pm 2,79$). Антитела класса IgG к ферментам пуринового метаболизма (ПМ) – аденозиндезаминазе (АДА), аденозинкиназе (АДК), пуриннуклеозидфосфорилазе (ПНФ), гуаниндезаминазе (ГДА), 5'-нуклеотидазе (5'-НТ) и ксантиноксидазе (КО) –

определяли в сыворотке крови при помощи разработанной модификации ELISA-теста с использованием иммобилизованных антигенных наносистем (АНС) на основе соответствующего фермента в качестве антигенной матрицы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца проводили по традиционной методике на ультразвуковой диагностической системе Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея), оснащенной мультисигментным микроконвексным датчиком с частотой 2-4 МГц.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета «STATISTICA 6.0 for Windows». В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05.

Результаты/обсуждение

Больные РА. У 28 (49,1%) больных РА диагностирована патология ССС. Признаки непосредственного поражения сердца были отмечены в 33,3% случаев (наиболее часто выявляли перикардит и поражение клапанов сердца, а также кардиомиопатии, поражение проводящих путей сердца, миокардит, эндокардит, коронарный артериит).

Проведение дисперсионного анализа позволило выявить зависимость уровней антител к 5'-НТ, КО и ПНФ от тяжести поражения органов ССС ($p=0,041$, $p=0,034$, $p=0,017$, соответственно). В группах больных РА, имеющих повышенные уровни антител к 5'-НТ, ПНФ и КО (по сравнению с больными РА с нормальными показателями по данным антителам), наблюдалось достоверно более частое поражение ССС (для антител к 5'-НТ χ^2 квадрат = 3,8, $p=0,047$; для антител к ПНФ: χ^2 квадрат с поправкой Йетса = 5,12, $p=0,023$; для антител к КО: χ^2 квадрат = 3,92, $p=0,041$).

Больные СКВ. Различные признаки поражения ССС были отмечены у 40 (66,7%) больных СКВ. Поражение сердца, выявленное у 21 (35%) человека, проявлялось, как правило, незначительными явлениями экссудативного перикардита. Относительно часто у больных СКВ отмечались также кардиалгии, нарушения ритма и проводимости.

У больных СКВ с признаками поражения сердца и сосудов антитела к ферментам ПМ определялись достоверно чаще и в более высоком

титре (для антител к АДА $p=0,041$; для антител к АДК $p=0,023$; для антител к КО $p=0,028$). Изучение связи уровня антител к ферментам ПМ с клиническими вариантами СКВ показало, что наиболее высокие уровни антител к АДА отмечались у больных СКВ с поражением сосудов (хи квадрат = 3,18; $p=0,046$), антител к КО и антител к АДК – у больных СКВ с поражением ССС (хи квадрат = 4,33; $p=0,04$ и хи квадрат = 4,51; $p=0,038$, соответственно).

Сопоставив полученные данные определения уровней антител к ферментам ПМ у больных СКВ и РА с особенностями поражения структур сердца, обратили внимание, что у всех больных с поражением клапанного аппарата сердца определялись повышенные значения антител к КО. Ультразвуковые признаки дисфункции клапанов сердца были обнаружены у 14 (23,3%) пациентов с СКВ и 21 (36,8%) пациента с РА. Наиболее часто у больных СКВ выявляли (в порядке убывания) стеноз аорты, недостаточность аортального клапана, митральный стеноз, недостаточность митрального клапана. У больных РА в подавляющем большинстве случаев выявляли недостаточность митрального и/или аортального клапанов, существенно реже – стеноз аорты. Высокая частота митрального пролапса у больных РА по мнению ряда исследователей [4, 5] может быть связана с наличием хронического воспалительного процесса, который способен ускорять развитие атеросклероза и сердечных заболеваний у больных с данной патологией [6].

Выводы/заключение

Для выявления субклинических признаков вовлечения ССС в патологический процесс на ранних бессимптомных стадиях РЗ целесообразно использование современных методов визуализации в сочетании с иммунологическими маркерами поражения сердца.

Список литературы

1. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11:693–704.

2. OgdieA, YuY, HaynesK, etal. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: apopulation-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:326–332.
3. TuressonC. Extraarticularrheumatoidarthritis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2013; 25:360–366.
4. Corrao S., Messina S., Pistone G. et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.*, 2013 Sep 1; 167 (5): 2031–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057.
5. Breed E.R., Binstadt B.A. Autoimmune valvular carditis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2015 Jan; 15 (1): 491. doi: 10.1007/s11882-014-0491-z.
6. Rheumatoidarthritisandcardiovascularisease. Crowson C.S., Liao K.P., Davis J.M. 3rd, et al. *Am.Heart.J.*, 2013; 166:622–628.

УДК: 616.72-002.772: 547.96: 616-073

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНОГО БЕЛКА 4 ТИПА НА ПРОЦЕССЫ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Александров В.А.^{1,2}, Шилова Л.Н.², Александрова Н.В.¹,
Никитина Н.В.¹, 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*

Рассмотрена роль ангиопоэтин-подобного белка 4 типа (ANGPTL4) в процессах неоваскуляризации у больных ревматоидным артритом (РА). У больных РА выявлена достоверная связь уровня ANGPTL4 ($r=0,38$, $p=0,002$) с показателями гипervasкуляризации по данным ультразвукового исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, неоваскуляризация, ангиопоэтин-подобный белок 4 типа.

STUDY OF THE INFLUENCE OF ANGIOOPETIN-LIKE PROTEIN TYPE 4 ON THE PROCESSES OF NEOVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Aleksandrov V.A.^{1,2}, Shilova L.N.², Aleksandrova N.V.¹,
Nikitina N.V.¹, 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*

The effect of angiopoietin-like protein type 4 (ANGPTL4) on the processes of neovascularization in patients with rheumatoid arthritis (RA) was studied. A significant correlation of the level of ANGPTL4 ($r = 0.38$, $p = 0.002$) was revealed with hypervasularization rates according to ultrasound examination in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, neovascularization, angiopoietin-like protein type 4.

Введение/цель

Хронические воспалительные заболевания, к которым принадлежит ревматоидный артрит (РА), оказывают существенное влияние на жизненно важные процессы, протекающие в организме. Поиску новых неинвазивных маркеров РА, способных служить в качестве объективных индикаторов различных патологических процессов, сопутствующих данному заболеванию, таких как, например, неоваскуляризация, уделяется в последнее время особенное значение. Ангиопоэтинподобные белки, относящиеся к семейству ангиогенных регулирующих секретируемых белков (таких как ангиопоэтин), принимают активное участие, как в физиологических, так и в патофизиологических процессах, связанных с воспалением. Особого внимания заслуживает ангиопоэтин-подобный белок 4 типа (ANGPTL4), причисленный ранее к острофазовым белкам, но который также вносит значимый вклад в процессы ангиогенеза и липидного обмена. Известно, что РА повышенный ангиогенез лежит в основе синовиальной пролиферации в суставах, а его признаки способны проявляться уже на ранних стадиях патологического процесса [1, 2, 3].

Цель исследования: изучение влияния ANGPTL4 на процессы ангиогенеза при РА.

Материал и методы

В исследование были включены 18 больных РА (в возрасте от 33 до 64 лет; средняя длительность заболевания – $8,42 \pm 5,2$ лет; женщин – 77,8%; DAS28 > 3,2) и 12 здоровых лиц (9 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 28 до 52 лет, которые составили контрольную группу. Содержание ANGPTL4 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы «Human Angiopoietin-like Protein 4 ELISA» производства фирмы «Bio Vendor» (Чехия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов запястья проводили по стандартной методике с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц на ультразвуковой диагностической системе Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея). Особенности кровотока изучали посредством энергетической доплерографии (ЭД) – визуально оценивали количество цветковых локусов. Ультразвуковыми признаками синовита являлись

внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки в В-режиме и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT [4].

Результаты/обсуждение

При изучении связей содержания ANGPTL4 в сыворотке крови больных РА с показателями васкуляризации были получены следующие результаты: уровень ANGPTL4 у пациентов с РА был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,038$); показатели гиперваскуляризации по ЭД у больных РА достоверно коррелировали с уровнем ANGPTL4 ($r=0,38$, $p=0,002$), С-реактивного белка ($r=0,52$; $p=0,008$) и СОЭ ($r=0,26$, $p=0,012$); не было выявлено достоверной зависимости между ANGPTL4 и числом пораженных суставов, ANGPTL4 и индексом DAS28. Проведенные ранее исследования показали, что персистирующее воспаление по данным УЗИ суставов у пациентов в клинической ремиссии является предиктором прогрессирования деструкции [5]. Вариабельность показателей ангиогенеза ассоциируется, в первую очередь, с индивидуальными регуляторными механизмами и зависит от таких факторов, как пол, возраст, продолжительность заболевания и степень активности патологического процесса. ANGPTL4, как известно, в основном секретируется из скелетной мышцы, сердца и жировой ткани, и способен ингибировать липопротеиновую липазу, отвечающую за гидролиз триглицеридов [6, 7]. В синовиальной оболочке пораженных суставов у больных РА в большинстве случаев повышено содержание тучных клеток, которые в значительной мере влияют на ангиогенез посредством выработки проангиогенных цитокинов, в том числе и ANGPTL4. Процесс неоангиогенеза, который при РА запускается довольно рано, можно рассматривать в качестве одного из важнейших механизмов патогенеза данного заболевания.

Выводы/заключение

Детальное изучение ANGPTL4 не только поможет углубить понимание патогенеза РА, отразить воспалительную активность, но и, возможно, будет способствовать совершенствованию ранней диагностики и прогнозированию неблагоприятного течения заболевания.

Список литературы

1. Weissman B.N. Imaging of Arthritis and Metabolic Bone Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2010. pp: 354–356.
2. Klauser A., Frauscher F., Schirmer M. et al. The value of contrast enhanced color doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.*, 2002; 46: 647–653.
3. Jiang Y., Qiu L., Zhang L. et al. Noninvasive quantitative assessment of synovial pannus angiogenesis by contrast enhanced gray-scale sonography in antigen-induced arthritis in rabbits // *Acad. Radiol.*, 2011; 18: 359–368.
4. Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* // 2005; 52:733-43. doi: 10.1002/art.20939
5. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis // *Rheumatology*. 2014; 53: 2110-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
6. Zhu P., Goh Y.Y., Chin H.F.A., Kersten S., Tan N.S. Angiopoietin-like 4: a decade of research, *Biosci. Rep.* 32 (3) (2012) 211–219.
7. Sukonina V., Lookene A., Olivecrona T., Olivecrona G., Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue, *PNAS* 103 (46) (2006) 17450–17455.

УДК: 616.72-002.772: 616.5-002.525.2: 577.15: 616-097

**РОЛЬ АНТИТЕЛ К ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЕ
В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

**Александрова Н.В., Бенедицкая Е.В., Алехина И.Ю.,
Александров А.В.**

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

Цель исследования: изучение возможности использования показателей антител к пуриннуклеозидфосфорилазе (ПНФ) в качестве дополнительного маркера инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ). Наличие бактериальной инфекции было диагностировано у 55% больных РА и 38,3% больных СКВ. При РА установлена связь инфекционных осложнений с уровнем нейтрофилов ($p=0,036$), С-реактивного белка ($p=0,041$) и антител к ПНФ ($p=0,046$), а при СКВ – спирией ($p<0,0005$), уровнем С-реактивного белка ($p=0,048$) и количеством церулоплазмينا ($p=0,008$). Высокий уровень антител к ПНФ в сочетании с повышением С-реактивного белка позволяет заподозрить наличие инфекции и указывает на необходимость углубленного бактериологического исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антитела к пуриннуклеозидфосфорилазе

**ROLE OF ANTIBODIES TO PURINE NUCLEOSIDE
PHOSPHORYLASE IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS
DISEASES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

**Aleksandrova N.V., Benedickaya E.V., Alekhina I.Yu.,
Aleksandrov A.V.**

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after
A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

Objective: to study the possibility of using antibodies indicators to purine nucleoside phosphorylase (PNP) as an additional marker of infectious complications in patients with rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). The presence of bacterial infection was diagnosed in 55% of RA patients and 38.3% of patients with SLE. In RA, infectious complications correlate with the level of neutrophils ($p = 0.036$), C-reactive protein ($p = 0.041$) and antibodies to PNP ($p = 0.046$), and in SLE – with pyuria ($p < 0.0005$), C- reactive protein ($p = 0.048$) and the amount of ceruloplasmin ($p = 0.008$). A high level of antibodies to PNP in combination with an increase in C-reactive protein allows us to suspect the presence of infection and indicates the need for an in-depth bacteriological study.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antibodies to purine nucleoside phosphorylase

Введение/цель

Пуриннуклеозидфосфорилаза (ПНФ, ЕС 2.4.2.1) играет ведущую роль в усвоении клеткой нуклеозидов и нуклеотидов, а также в поддержании иммунного статуса организма. Больные с недостаточностью ПНФ в большой степени подвержены различным инфекциям, в виду того, что пониженная активность ПНФ тесно связана с недостаточностью клеточного иммунитета. Различные нарушения в периферической иммунной системе у больных воспалительными аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), часто ведут к увеличению риска оппортунистических инфекций, как бактериальных, так и вирусных [1, 2]. Коморбидные инфекции оказывают существенное влияние и на продолжительность, и на качество жизни пациентов с данными заболеваниями.

Цель исследования: изучение возможности использования показателей антител к пуриннуклеозидфосфорилазе в качестве дополнительного маркера инфекционных осложнений у больных системными аутоиммунными заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных РА (женщин – 72,5%; средний возраст $62,2 \pm 13,7$ лет, средняя продолжительность заболевания $9,3 \pm 5,5$ лет; индекс DAS28 $3,5 \pm 1,4$; 65% серопозитивны по ревматоидному

фактору; у 42,5% отмечены внесуставные проявления заболевания) и 60 больных СКВ (женщин – 91,7%; средний возраст $36,3 \pm 15,3$ лет, средняя продолжительность заболевания $7,9 \pm 7,4$ лет) с различными клиническими проявлениями (активность SLEDAI $8,9 \pm 5,7$; активность ECLAM $5,3 \pm 2,8$; индекс повреждения SLICC/ACR $1,95 \pm 1,7$). Сывороточные антитела к ПНФ (класса IgG) определяли в разработанной нами методике непрямого ELISA-теста с использованием иммобилизированной формы энзима в качестве антигенной матрицы. Наличие инфекционных осложнений у больных РА и СКВ оценивалось по характерным клиническим проявлениям и считалось подтвержденным при выделении возбудителя и/или положительных серологических анализах. Критериями исключения являлось наличие онкопатологии и сопутствующей вирусной инфекции.

Результаты/обсуждение

Наличие бактериальной инфекции было диагностировано у 22 (55%) больных РА и 23 (38,3%) больных СКВ. Наиболее частой локализацией инфекционного процесса у больных РА были мочевыделительная система ($n=10$; 45,5%) и респираторный тракт ($n=7$; 31,8%) с преобладанием нижних путей, а у больных СКВ – мочевыделительная система ($n=12$; 52,2%) и женские половые органы ($n=5$; 21,7%).

У **больных РА** наличие инфекционного процесса коррелировало с обнаружением в сыворотке крови антител к ПНФ ($p=0,037$). При сравнении больных РА с наличием инфекционных осложнений и без таковых, статистически значимые различия (U-критерий Манна-Уитни) были выявлены для уровней нейтрофилов ($p=0,036$), С-реактивного белка ($p=0,041$) и антител к ПНФ ($p=0,046$). Пациенты, страдающие РА, в большей степени подвержены инфекциям, что может свидетельствовать о присоединении другой патологии или быть обусловлено иммунодепрессивным действием препаратов для терапии основного заболевания. Также отмечено, что наблюдаемое при РА снижение фагоцитарной способности нейтрофилов ведет не только к увеличению риска инфекций [3], но и к плохому разрешению уже присоединившейся инфекции [4].

При наличии у **больных СКВ** в сыворотке крови антител к ПНФ часто отмечали инфекционные осложнения ($p=0,025$, критерий χ^2) и несколько реже поражение легких ($p=0,17$) (при сравнении с группой больных СКВ серонегативных по наличию анти-ПНФ).

При сравнении групп пациентов СКВ с наличием инфекционных осложнений и без таковых, статистически значимые различия (U-критерий Манна-Уитни) были выявлены только для пиурии ($p<0,0005$), уровня С-реактивного белка ($p=0,048$) и количества церулоплазмينا ($p=0,008$); различия в уровне антител к ПНФ ($p=0,052$) не достигли статистической значимости. Общеклинические лабораторные параметры также не имели статистически достоверных межгрупповых различий, что существенно затрудняет распознавание и дифференциальную диагностику инфекционных осложнений при СКВ. Анализ характеристической кривой антител к ПНФ в диагностике инфекционной патологии при СКВ показал ограниченные возможности применения этого параметра (точка разделения – 0,386 Ед/мл при чувствительности 55% и специфичности 83%). Тем не менее, данное исследование указывает на возможность использования показателей антител к ПНФ как дополнительного маркера инфекции, однако баланс между специфичностью и чувствительностью этого теста не позволяет рекомендовать его в качестве единственного исследования.

Выводы/заключение

Учитывая, что типичные клинические проявления инфекции (лихорадка, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ и др.) при РА и СКВ могут быть стертыми как в результате собственно активности заболевания, так и из-за применяемых иммуносупрессивных препаратов, своевременная диагностика и лечение, направленное на повышение антибактериального иммунитета, а также определение путей снижения инфекционных рисков имеет решающее значение для улучшения здоровья и качества жизни данных пациентов.

Высокий уровень антител к ПНФ в сыворотке крови больных РА и СКВ, особенно в сочетании с повышением С-реактивного белка, позволяет заподозрить наличие инфекции и указывает на необходимость более уг-

лубленного исследования, направленного на непосредственное выявление возбудителя.

Список литературы

1. BongartzT, etal. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006; 295(19):2275–2285. doi: 10.1001/jama.295.19.2275.
2. ArleevskayaMI, etal. Mononuclear phagocytes in rheumatoid arthritis patients and their relatives – family similarity. OpenRheumatolJ. 2011; 5: 36–44. doi: 10.2174/1874312901105010036.
3. CedergrenJ, etal. Intracellular oxidative activation in synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis but not from other arthritis patients. J. Rheumatol. 2007; 34(11): 2162–2170.
4. SapeyE, etal. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: towards targeted treatments for immunosenescence. Blood. 2014; 123(2): 239–248. doi: 10.1182/blood-2013-08-519520.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУММАРНОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА**

Аронова Е.С.¹, Лукина Г.В.^{2,1}, Сигидин Я.А.¹

*¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии
имени В.А. Насоновой», Москва, Россия;*

*²ГБУЗ Московский Клинический Научно-практический Центр
имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Россия*

В настоящее время инфликсимаб широко используется в зарубежной и отечественной терапевтической практике. Согласно данным литературы, назначение ИНФ на фоне ранее неэффективного метотрексата приводит к уменьшению клинических и лабораторных признаков активности РА и к выраженному торможению суставной деструкции. При продолжающемся назначении ИНФ его лечебный эффект нередко сохраняется в течение 5 лет и более. Однако в литературе имеются лишь единичные работы, в которых изучалась возможность сохранения его лечебного и особенно антидеструктивного действия после отмены препарата и связи этого действия с суммарной дозой ИНФ.

Ключевые слова: инфликсимаб, генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит, ингибиторы ФНО- α , рентгенологическое прогрессирование.

**THE EFFECTIVENESS OF INFLIXIMAB IN RHEUMATOID
ARTHRITIS PATIENTS DEPENDING ON THE TOTAL DOSE
OF THE DRUG**

Aronova E.S.¹, Lukina G.V.^{2,1}, Sigidin Y.A.¹

*¹FSBSI «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»,
Moscow, Russia;*

*²SBHCl «Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after
A.S. Loginova of the Moscow City Health Department», Moscow, Russia*

Infliximab is widely used in foreign and domestic therapeutic practice. According to data of literature, purpose of INF against the background of earlier noneffective methotrexate leads to decrease of clinical and laboratory signs of activity of RA and to the expressed inhibition of a joint destruction. At the continuing purpose of INF its medical effect quite often remains within 5 years and more. However in literature there are only single works in which the possibility of conservation

of its medical and especially anti-destructive action after drug withdrawal and communication of this action with a total dose of INF was studied.

Keywords: infliximab, gene-engineering biological drugs, rheumatoid arthritis, TNF- α blockers, radiographic progression.

Введение/цель

Цель: проанализировать зависимость терапевтического и антидеструктивного эффекта от суммарной дозы инфликсимаба (ИНФ) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы

В годовое исследование включено 135 пациентов с достоверным РА. Всем пациентам был назначен ИНФ в дозе 3 мг/кг по стандартной схеме. Во время каждого визита проводилась оценка клинических (ЧБС, ЧПС), лабораторных (СРБ, СОЭ) показателей, определение качества жизни согласно опросникам HAQ.

В качестве первичного критерия оценки терапевтического эффекта ИНФ использовалась динамика суммарного показателя активности болезни DAS28. Динамическая оценка состояния суставов проводилась по методу Sharp в модификации VanderHeijde. Все больные были осмотрены и обследованы согласно протоколу перед каждой инфузией ИНФ. Результат лечения у всех пациентов оценивался на 54 неделе от начала лечения (в том числе у не завершивших годовой курс терапии ИНФ). Пациенты были разделены на три группы: 1. пациенты, получившие 4 и менее инфузий ИНФ (N=63); 2. пациенты, получившие 5-7 инфузий ИНФ (N=31); 3. пациенты, получившие 8 и более инфузий ИНФ (N=41). Пациенты 1 группы получили в среднем 2,5 инфузии ИНФ, 2 группы – 5,8 инфузий, 3 группы – 8,8 инфузий.

Результаты/обсуждение

В начале исследования в каждой группе у большинства пациентов отмечалась высокая активность по оценке DAS 28 ($\text{DAS } 28 > 5,1$): в 1 группе – 69%, во 2 группе – 86,6%, в 3 группе – 62,1%. Умеренная активность ($3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$) отмечалась в первой группе у 31% больных, во второй – у 13,4%, в третьей – у 37,9%. У всех больных отмечалось быстрое (уже на 14 неделе лечения) и достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА. Уменьшение активности по сравнению с ее исходным уровнем оставалось досто-

верным также через 54 недели после начала лечения. В то же время к концу наблюдения средний уровень DAS 28 в первой группе оказался достоверно выше, чем в двух других группах. Между 2 и 3 группами достоверного различия в этот период наблюдения не выявлено. Эта же закономерность прослеживалась при дифференцированной оценке активности РА внутри каждой группы: через 54 недели наблюдения наибольший процент пациентов с высокой лабораторной активностью отмечается в 1 группе, получившей четыре и менее инфузий ИНФ (36,4%). В третьей группе через 54 недели после начала терапии отмечалось больше пациентов с низкой лабораторной активностью (включая пациентов в состоянии ремиссии по критерию DAS 28), чем в остальных группах (53,9% по сравнению с 27,3% и 50% в 1-й и 2-й группах соответственно). Количество ремиссий во 2-й и 3-й группах оказалось сопоставимо (28,6% и 23,1% соответственно), в то время как в первой группе процент ремиссий был ниже (18,2%). Мы рассмотрели динамику общего счета по Шарпу за 54 недели наблюдения в трех рассматриваемых группах и обнаружили, что у пациентов, получивших 4 и менее инфузий ИНФ, отмечалось достоверно большее рентгенологическое прогрессирование, чем у больных двух других групп.

Выводы/заключение

Низкая суммарная доза ИНФ способна вызвать длительный клинический эффект, но существенно не тормозит суставную деструкцию. Между 2 и 3 группами достоверных различий в степени рентгенологического прогрессирования не обнаружено.

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
НИКОТИНАМИД-ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Ахвердян Ю.Р.¹, Заводовский Б.В.¹, Полякова Ю.В.¹,

Сивордова Л.Е.¹, Папичев Е.В.¹, Королик О.Д.²

*¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,*

Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель: уточнить отдельные звенья патогенеза ревматоидного артрита (РА) на основании анализа уровня никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (НФРТ) в сыворотке крови во взаимосвязи с клиническими проявлениями и лабораторными маркерами воспалительного процесса РА.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов с достоверным диагнозом РА, 60 практически здоровых людей. При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. Уровень НФРТ в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1).

Результаты. Повышенный уровень НФРТ в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов с РА (84,29%) из 140. Для пациентов с повышенным уровнем НФРТ в сыворотке крови была характерна более высокая активность заболевания по индексу DAS28, серопозитивность по АЦЦП, РФ, более высокий уровень СРБ, СОЭ, быстро прогрессирующее течение, внесуставные проявления заболевания.

Выводы. В ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией НФРТ в сыворотке крови и тяжестью течения суставных заболеваний при РА. Повышение уровня НФРТ в сыворотке крови может выступать как маркер тяжести и прогрессирования РА.

Ключевые слова: никотинамид-фосфорибозилтрансфераза, висфатин, адипокины, ревматоидный артрит

**CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE
OF NICOTINAMIDE-PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE
IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS**
**Akhverdyan Y.¹, Zavorodnyy B.¹, Polyakova Y.¹, Seewordova L.¹,
Papichev E.¹, Korolik O.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 clarify the individual links of the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) on the basis of the analysis of the level of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NFRT) in the blood serum in correlation with the clinical manifestations and laboratory markers of the inflammatory process of the RA.

Materials and methods. Under our supervision, there were 140 patients with a reliable diagnosis of RA, 60 of practically healthy people. When diagnosing RA, we were guided by the clinical classification adopted at the EULAR / ACR 2010 meeting. The serum level of serum HPVT was determined by an indirect solid-phase enzyme immunoassay using commercial test systems (RaiBiotech, catN EIA-VIS-1).

Results. An elevated serum level of serum NFRT was detected in 118 patients with RA (84.29%) out of 140. For patients with elevated serum levels of NFRT, there was a higher activity of the disease by the DAS28 index, seropositivity by ATSTSP, RF, higher level CRP, ESR, rapidly progressing course, extra-articular manifestations of the disease.

Conclusions. In the course of the study, a correlation was found between the concentration of serum NFRT and the severity of articular disease in RA. An increase in serum level of serum NFRT may act as a marker of the severity and progression of RA.

Key words: nicotinamide-phosphoribosyltransferase, visfatin, adipokines, rheumatoid arthritis

Введение/цель

Проблема ревматических заболеваний суставов актуальна не только для России – она беспокоит медицинскую общественность во всем мире, прежде всего за счет своей высокой социальной значимости. Она обусловлена широкой распространенностью в популяции, клинко-патогенетическими особенностями самих заболеваний; хроническим течением, имеющим склонность к прогрессированию; степенью влияния на трудоспособность больного человека; воздействием на его качество жизни; экономическими потерями [1]. По всем вышеперечисленным характеристикам ревматоидный артрит (РА) находится среди наиболее социально

значимых заболеваний, оказывающих негативное влияние не только на самого больного человека и его семью, но и на общество и государство в целом [2]. Общее количество больных РА в пересчете на относительные показатели заболеваемости, рассчитанные на 100 тыс. населения, постоянно растет [3]. За последние 5 лет распространенность РА увеличилась на 3,6%, достигнув значения 204,0 на 100 тыс. населения или почти 300 тыс. больных в абсолютном исчислении. Ежегодно в России у 21–23 из 100 тыс. человек впервые в жизни диагностируется РА [4].

Течение воспалительных заболеваний суставов, прежде всего РА, отличается разнообразием клиники и патогенетической сложностью, включающей процессы аутоиммунного воспаления и нарушения микроциркуляции, вторичным дегенеративным поражением костей и суставов. Патологический процесс при РА носит преимущественно системный характер с вовлечением в процесс болезни, помимо суставов, и околосуставных тканей, жизненно важных органов с развитием их недостаточности [5].

Таким образом, высокая социальная значимость ОА и РА в России обусловлена широкой и постоянно увеличивающейся распространенностью этих заболеваний среди всех возрастных категорий населения, хроническим прогрессирующим течением, существенным негативным влиянием на трудовой потенциал страны, резким ухудшением качества жизни больного человека. Поэтому, изучение новых клинико-патогенетических маркеров суставных заболеваний, которые могут прояснить новые механизмы в прогрессировании этих болезней, является актуальным для общества и медицины в целом.

Цель работы: уточнить отдельные звенья патогенеза ревматоидного артрита (РА) на основании анализа уровня никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (НФРТ) в сыворотке крови во взаимосвязи с клиническими проявлениями и лабораторными маркерами воспалительного процесса РА.

Материал и методы

Нами была произведена оценка уровня уровней НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц, что было необходимо для создания представления о нормальных величинах изученных параметров, характерных для здоровых людей.

Иммуноферментным методом исследовались сыворотки крови 60 практически здоровых людей – доноров отделения переливания крови ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение

всей жизни, и без клинических проявлений заболеваний суставов. Контрольная группа состояла из 40 женщин и 20 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет.

Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов с достоверным диагнозом РА, из них было 96 женщин и 44 мужчины. Чтобы соответствовать требованиям для участия в исследовании пациенты на этапе скрининга должны были соответствовать следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 80 лет

2. Наличие у пациента достоверного диагноза РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010.

3. ИМТ 18,5-24,9 кг/м².

4. Пациенты, которые добровольно дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

5. Критерии исключения:

6. Любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 недель.

7. Тяжелая сопутствующая патология (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения), злокачественные новообразования и доброкачественные новообразования, склонные к прогрессированию, в том числе, в анамнезе за 5 лет.

8. Злоупотребление алкоголем, психические заболевания, беременность и кормление грудью.

9. Лихорадочные состояния неясной этиологии, данные об активной форме туберкулеза, обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), гепатита С (HCV) или вируса иммунодефицита человека.

При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. (EuropeanLeagueAgainstRheumatism / AmericanCollegeofRheumatology) [6]. Пациенты с РА были в возрасте от 20 до 68 лет, из них было 96 (68,6%) женщин (средний возраст составил $47,1 \pm 3,4$ лет) и 44 (31,4%) мужчины (средний возраст – $52,8 \pm 3,8$ лет). Пациенты с РА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых лиц (женщины – $p > 0,1$, мужчины $p > 0,1$).

Уровень НФРТ в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест

систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1) на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ КиЭР имени А.Б. Зборовского».

Результаты/обсуждение

Средний уровень НФРТ у больных с РА составил $6,27 \pm 0,18$ нг/мл, что достоверно выше показателей здоровых лиц ($p < 0,001$). Повышенный уровень НФРТ в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов из 140, что составило 84,29% случаев.

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня НФРТ все пациенты с РА были разделены нами на 2 группы – 1 группа (118 пациентов) с повышенным уровнем НФРТ в сыворотке крови (более 3,9 нг/мл), и 2 группа (22 пациента) – с нормальными показателями. В обеих группах нами были изучены клинические проявления ревматоидного артрита. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические проявления РА в зависимости от уровня НФРТ в сыворотке крови

Клинические проявления	С повышенным уровнем НФРТ, n (118) 1 группа	С нормальным уровнем НФРТ, n (22) 2 группа	Достоверность (χ^2, p)
Серопозитивный по РФ	76 (64,41%)	7 (31,82%)	$\chi^2=8,159$ $p=0,0043$
Серонегативный по РФ	42 (35,59%)	15 (68,18%)	
АЦЦП позитивный	79 (66,95%)	9 (40,91%)	$\chi^2=5,386$ $p=0,0203$
АЦЦП негативный	39 (33,05%)	13 (59,09%)	
Активность I	3 (2,54%)	8(36,36%)	$\chi^2=48,293$ $p<0,001$
Активность II	29(24,58%)	13(59,09%)	
Активность III	86 (72,88%)	1(4,55%)	
Ренген. ст. I	8 (6,78%)	6 (27,27%)	$\chi^2=20,043$ $p<0,001$
Ренген. ст. II	56 (47,46%)	5 (22,73%)	
Ренген. ст. III	51 (43,22%)	7 (31,82%)	
Ренген. ст. IV	3 (2,54%)	4 (18,18%)	

ФК I	13(11,02%)	8 (36,36%)	$\chi^2=16,319$ $p=0,001$
ФК II	69 (58,47%)	5 (22,73%)	
ФК III	32 (27,12%)	6 (27,27%)	
ФК IV	4 (3,39%)	3 (13,64%)	
Неэрозивный артрит	1 (0,85%)	13 (59,09%)	$\chi^2=69,892$ $p<0,001$
Эрозивный артрит	117 (99,15%)	9 (40,91%)	
Суставная форма	72 (61,02%)	20 (90,91%)	$\chi^2=7,354$ $p=0,0067$
С внесуставными проявлениями	46 (38,98%)	2 (9,09%)	

Таким образом, для пациентов с повышенным уровнем НФРТ в сыворотке крови была характерна более высокая активность заболевания по индексу DAS28, серопозитивность по АЦЦП, РФ, более высокий уровень СРБ, СОЭ, быстро прогрессирующее течение, внесуставные проявления заболевания.

Выводы/заключение

В ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией НФРТ в сыворотке крови и тяжестью течения суставных заболеваний при РА, что согласуется с литературными данными [7]. Полученные результаты позволяют предположить наличие патогенетической связи между гормонами жировой ткани и хроническими заболеваниями суставов. Определение концентрации НФРТ в сыворотке крови больных РА может повысить качество диагностики этих заболеваний, определить прогноз течения болезни, эффективность немедикаментозного влияния на заболевание. Повышение уровня НФРТ в сыворотке крови может выступать как маркер тяжести и прогрессирования РА.

Список литературы

1. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. [и др.]. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно – практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 11-17.

2. Мясоедова С.Е., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. [и др.]. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) // Терапевтический архив. – 2010. – №5. – С. 9-14.
3. Заболеваемость населения России в 2010 году: Статистические материалы. Часть IV. – Москва. – 2011. – 152 с.
4. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. Проблема ревматических заболеваний в России с позиции общества и пациента // Вестн РАМН.- 2003.- №7. – С. 11–14.
5. Мазуров В.И. Болезни суставов. – СПб: Спецлит, 2008. – 397 с.
6. Aletaha D. [et al.]. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69. – P. 1580–1588.
7. Neumann E., Frommer K., Vasile M., Muller-Ladner U. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63. – P. 1159-1159.

**УРОВЕНЬ АДИПОНЕКТИНА
И НИКОТИНАМИД-ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Ахвердян Ю.Р.¹, Заводовский Б.В.¹, Полякова Ю.В.¹,

Сивордова Л.Е.¹, Папичев Е.В.¹, Рогаткина Т.Ф.²

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

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

Цель: изучить концентрацию НФРТ и адипонектина в сыворотке крови в группе здоровых лиц.

Материалы и методы. Уровень адипонектина в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (BioVendor, cat № RD195023100). Уровень НФРТ в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1).

Результаты. Средний уровень адипонектина в сыворотке крови здоровых лиц обоего пола составил $12,5 \pm 1,3$ мкг/мл ($M \pm m$). Была выявлена достоверная связь уровня адипонектина в зависимости от пола ($t=2,16$, $p<0,05$). Средний уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц составил $2,43 \pm 0,17$ нг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных значений НФРТ у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до 5,07 нг/мл.

Выводы. Определены границы нормы концентрации адипонектина и НФРТ в сыворотке крови здоровых добровольцев. Подтверждена достоверная разница уровней циркулирующего НФРТ в зависимости от ИМТ. Выявлена зависимость уровня адипонектина от пола.

Ключевые слова: никотинамид-фосфорибозилтрансфераза, висфатин, адипонектин, адипокины

**LEVEL OF ADIPONEKTIN
AND NICOTINAMIDE-PHOSPHOROBOSILTRANSFERASE
IN THE SERUM OF HEALTHY PERSONS**

Akhverdyan Y.¹, Zavadovsky B.¹, Polyakova Y.¹, Seewordova L.¹,

Papichev E.¹, Rogatkina T.²

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

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

Objective: to study the concentration of NFRT and adiponectin in the blood serum in a group of healthy individuals.

Materials and methods. The level of adiponectin in the blood serum was determined by an indirect solid-phase enzyme immunoassay using commercial test systems (BioVendor, cat № RD195023100). The serum level of serum HPVT was determined by an indirect solid-phase enzyme immunoassay using commercial test systems (RaiBiotech, cat № EIA-VIS-1).

Results. The average level of adiponectin in the blood serum of healthy individuals of both sexes was $12.5 \pm 1.3 \mu\text{g} / \text{ml}$ ($M \pm m$). A significant correlation of the adiponectin level with sex was found ($t = 2.16$, $p < 0.05$). The mean level of serum NFRT in healthy individuals was $2.43 \pm 0.17 \text{ ng} / \text{ml}$ ($M \pm m$). The normal level of NFRT in healthy subjects, defined as $M \pm 2\sigma$, was from 0 to 5.07 ng / ml.

Conclusions. The limits of the norm of the concentration of adiponectin and NFRT in the blood serum of healthy volunteers are determined. The dependence of the level of adiponectin on sex was revealed.

Key words: nicotinamide-phosphoribosyltransferase, visfatin, adiponectin, adipokines

Введение/цель

Адипокины являются разновидностью цитокинов, относятся к постоянно пополняющейся группе факторов, выделяемых белой жировой тканью. Уже доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита и их возможное участие в прогрессировании остеоартроза [1, 2, 3, 4].

Адипонектин синтезируется в основном белой жировой тканью, имеет структурную схожесть с коллагеном VIII и X типа и фактором комплемента C1q. Он циркулирует в крови в относительно больших количествах в различных молекулярных формах. Адипонектин может способствовать развитию воспаления через синтез цитокинов, усиление хемотаксиса воспалительных клеток и Т-киллеров, тем самым способствуя разрушению тканей сустава [5]. Таким образом, ряд исследователей считает адипонектин при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрозе (ОА) патогенной молекулой, вовлеченной в матричную деструкцию и разрушение хряща [6].

Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза (НФРТ, висфатин) может оказывать местное воздействие на ткани и совместно с другими адипокинами содействовать развитию ОА [7], у больных ОА выявлен повышенный уровень НФРТ в синовиальной жидкости [8]. Ряд исследований показали,

что НФРТ активизирует лейкоциты человека и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [9].

Цель: изучить концентрацию НФРТ и адипонектина в сыворотке крови в группе здоровых лиц.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 45 практически здоровых лиц. Уровень адипонектина в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (BioVendor, cat № RD195023100). Уровень НФРТ в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat № EIA-VIS-1) на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ КиЭР имени А.Б. Зборовского».

Результаты/обсуждение

Средний уровень адипонектина в сыворотке крови здоровых лиц обоего пола составил $12,5 \pm 1,3$ мкг/мл ($M \pm m$). При этой границе нормы снижение уровня адипонектина в сыворотке крови у здоровых лиц составила 2,2% (1 человек). Уровень нормальных показателей адипонектина у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\delta$, составил от 0,8 до 29,7 мкг/мл.

Средний уровень адипонектина в сыворотке крови здоровых мужчин составил $10,5 \pm 1,1$ мкг/мл ($M \pm m$). Снижение адипонектина в сыворотке крови ниже нормы у здоровых мужчин не обнаружено. Уровень нормальных показателей адипонектина у мужчин, определяемый как $M \pm 2\delta$, составил от 0,9 до 20,1 мкг/мл.

Средний уровень адипонектина в сыворотке крови здоровых женщин составил $14,5 \pm 1,4$ мкг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных показателей адипонектина у женщин, определяемый как $M \pm 2\delta$, составил от 0,8 до 28,2 мкг/мл. При этой снижение уровня адипонектина в сыворотке крови у здоровых женщин составила 4% (1 человек).

При анализе полученных результатов была выявлена достоверная связь уровня адипонектина в зависимости от пола ($t=2,16$, $p<0,05$). Была проанализирована зависимость уровня адипонектина от индекса массы тела (ИМТ). Данные представлены в таблице 1. Имелась некоторая тенденция к уменьшению адипонектина с увеличением индекса массы тела, однако, она не была достоверной ($p=0,31$).

Таблица 1

**Зависимость уровня адипонектина от индекса массы тела
у здоровых мужчин и женщин**

Пол	Индекс массы тела (кг/м ²)	Количество обследованных	Средний уровень адипонектина, мкг/мл (M±m)
Мужчины	Более 25	9	11,9±1,4
	25-30	5	9,8±1,5
	Более 30	6	9,3±1,5
	Все мужчины	20	10,5±1,1
Женщины	Более 25	12	14,6±1,6
	25-30	6	14,9±2,8
	Более 30	7	12,4±1,5
	Все женщины	25	14,5±1,4

Средний уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц составил 2,43±0,17 нг/мл (M±m). Уровень нормальных значений НФРТ у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до 5,07 нг/мл.

Достоверной разницы в уровне НФРТ у здоровых мужчин и женщин выявлено не было ($p>0,1$). Так же была проанализирована зависимость уровня НФРТ от ИМТ и возраста. Данные представлены в таблицах 2, 3. Подтверждена достоверная разница уровней циркулирующего НФРТ в зависимости от ИМТ ($p=0,017$). Имелась некоторая тенденция к увеличению уровня НФРТ с возрастом, но она была не достоверной ($p>0,05$).

Таблица 2

Зависимость уровня нфрт от индекса массы тела у здоровых лиц

Индекс массы тела (кг/м ²)	Количество обследованных	Средний уровень НФРТ, нг/мл (M±m)
Менее 25	30 (50%)	2,02±0,17
25-29,9	30 (50%)	2,84±0,28
Вся группа	60 (100%)	2,43±0,17

Таблица 3

Зависимость уровня нФРТ от возраста у здоровых лиц

Показатель	Количество обследованных (n=60)	Средний уровень НФРТ в сыворотке крови, нг/мл ($M \pm m$)
20-30 лет	9 (15%)	2,35 $\pm$ 0,59
31-40 лет	10 (16,67%)	2,45 $\pm$ 0,57
41-50 лет	8 (13,33%)	2,33 $\pm$ 0,40
51-60 лет	23 (38,33%)	2,36 $\pm$ 0,32
61-65 лет	10 (16,67%)	2,5 $\pm$ 0,54
Вся группа	60 (100%)	2,43 $\pm$ 0,17

Учитывая достоверную разницу уровня НФРТ в зависимости от ИМТ мы рассчитали нормальные значения НФРТ для групп с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² и от 25 до 29,9 кг/м². Уровень нормальных значений НФРТ у здоровых лиц с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² составил 0,14 – 3,9 нг/мл, с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – 0 – 5,9 нг/мл.

Выводы/заключение

Были изучены исходные уровни адипонектина и НФРТ в сыворотке крови у здоровых лиц в зависимости от пола, возраста, ИМТ. Подтверждена достоверная разница уровней циркулирующего НФРТ в зависимости от ИМТ. Выявлена зависимость уровня адипонектина от пола.

Список литературы

1. Conde J., Scotece M., Gómez R. [et al.]. Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease // Arthritis. – 2011. -Vol. 2011. – P. 8-10.
2. 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.
3. Frommer K. W., Zimmermann B., Meier F. M. P. [et al.]. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheuma-

toid arthritis // *Arthritis and Rheumatism*. – 2010. -Vol. 62, № 10. – P. 2886–2899.

4. Yusuf E., Ioan-Facsinay A., Bijsterbosch J. [et al.]. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70, № 7. – P. 1282–1284.

5. Oh D. K., Ciaraldi T., Henry R. R. Adiponectin in health and disease // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 282–289.

6. Pavlova A., Zavodovsky B., Nikitina N. [et al.]. Significance of adiponectin determination in osteoarthritis patients / // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 703.

7. Busso N. , Karababa M. , Nobile M. [et al.]. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 5. – :e2267.

8. Chen W. P. , Bao J. P. , Feng J. [et al.]. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis // *Clin Chem Lab Med*. – 2010. – Vol. 48. – P. 1141-1145.

9. Moschen A. R., Geiger S., Gerner R. [et al.]. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease // *Mutat Res*. – 2010. – Vol. 690, № 1–2. – P. 95–101.

АДИПОНЕКТИН КАК МАРКЕР АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Ахвердян Ю.Р.¹, Заводовский Б.В.¹, Полякова Ю.В.¹,
Сивордова Л.Е.¹, Папичев Е.В.¹**

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

Цель: выявить взаимосвязь между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и тяжестью течения ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 55 пациентов с достоверным диагнозом РА, контрольную группу составили 45 практически здоровых лиц. При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. Уровень адипонектина в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем BioVendor (cat № RD195023100).

Результаты. Средний уровень адипонектина у больных с РА составил $4,1 \pm 1,6$ мкг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц. Низкий уровень адипонектина в сыворотке крови достоверно чаще имели пациенты с РА с более высокой степенью активности по DAS28 (II-III степень активности), с развернутой и поздней стадией заболевания, рентгенологической стадией II, III, IV с наличием эрозий. Выявлена обратная связь между уровнем адипонектина в сыворотке крови и уровнем С-реактивного белка и СОЭ.

Выводы. В ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и тяжестью течения РА. Снижение уровня адипонектина в сыворотке крови может выступать как маркер тяжести и прогрессирования РА.

Ключевые слова: Адипонектин, адипокины, ревматоидный артрит

ADIPONECTIN AS THE MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTRITIS PATIENTS

**Akhverdyan Y., Zavadovsky B., Polyakova Y.,
Seewordova L., Papichev E.**

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named
after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

Objective: to identify the relationship between the concentration of adiponectin in serum and the severity of RA.

Materials and methods. We examined 55 patients with diagnosis of RA, the control group consisted of 45 healthy individuals. The diagnosis of RA was guided by clinical classification adopted at the meeting of the EULAR/ACR 2010. Adiponectin level was determined by indirect solid phase ELISA in the serum using commercial test systems BioVendor (cat No. RD195023100).

Results. The average level of adiponectin in patients with RA was $4.1 \pm 1.6 \mu\text{g} / \text{ml}$, which is significantly lower than in healthy individuals. The low level of adiponectin in serum was significantly more frequent in patients with RA with higher degree of activity according to DAS28 (II-III degree of activity), with advanced and late stage of the disease, radiological stage II, III, IV with the presence of erosions. There was an inverse relationship between adiponectin levels in serum and C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate.

Conclusions. We revealed the relationship between the concentration of adiponectin in serum and the severity of the course of RA. Reduction of serum adiponectin levels may act as a marker of RA severity and progression.

Key words: adiponectin, adipokines, rheumatoid arthritis

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным заболеванием суставов аутоиммунно-воспалительного характера. По данным ВОЗ, частота встречаемости РА в популяции составляет от 0,6 до 1,3%. При этом на долю этого заболевания приходится 10% от общего числа ревматических болезней, а ежегодная частота новых случаев составляет около 0,02% [1]. Многие исследователи отмечают негативное влияние РА на качество жизни [2]. В последние годы появились многочисленные данные о том, что течение РА утяжеляется при дисбалансе гормонов белой жировой ткани. В целом ряде работ было наглядно показано, что РА проявляет себя как заболевания с системными нарушениями обмена, затрагивающим как хондрогенез, так и адипогенез и метаболизм липидов [3]. Как известно, адипокины регулируют иммунные, воспалительные процессы, им отводят одну из ключевых ролей в развитии воспаления суставов. Адипокины регулируют обмен цитокинов и иммунный ответ организма. Одним из наиболее изученных гормонов жировой ткани является адипонектин [4]. Ряд работ демонстрирует наличие у адипонектина противовоспалительных свойств. Обнаружено, что хондроциты имеют рецепторы к адипонектину. Имеются данные, что адипонектин влияет на гомеостаз гиалинового хряща, поддерживая в нем нормальный уровень анаболических и катаболических процессов, было продемонстрировано изменение концентрации адипонектина в полости воспаленных суставов, затронутых РА [5].

Цель исследования: выявить взаимосвязь между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и тяжестью течения РА.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 55 пациентов с достоверным диагнозом РА, из них было 35 женщин и 20 мужчин. При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией EULAR и ARA 2010 года. Средняя длительность заболевания составила $6,56 \pm 0,88$ лет. У 18 больных выявлена продолжительность заболевания от 1 года до 4 лет (32,7%), у 30 – от 5 лет до 9 лет (54,6%), у 7 человек – более 10 лет (12,7%).

Клиническая стадия РА определялась по длительности болезни. С очень ранней стадией заболевания (длительность болезни менее 6 месяцев) и с ранней стадией болезни (длительность болезни 6 месяцев – 1 год) больных в нашем исследовании не было. С развернутой стадией заболевания (длительность болезни более года с наличием типичной симптоматики РА) – было 43 человека (78,2%). С поздней стадией РА (длительность болезни 2 года и более с выраженными деструкциями мелких (III – IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений) – 12 человек (21,8%).

Контрольную группу составили 45 практически здоровых лиц, в которую вошли 25 (55,6%) женщин и 20 (44,4%) мужчин в возрасте от 36 до 67 лет, являющихся донорами станции переливания крови. Средний возраст женщин составил $52,62 \pm 4,47$ лет, мужчин – $55,63 \pm 4,58$ лет.

Определение адипонектина проводилось с помощью набора BioVendor (cat № RD195023100).

Результаты/обсуждение

Средний уровень адипонектина у больных с РА составил $4,1 \pm 1,6$ мкг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц. 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.

Сходные данные были получены и при исследовании уровня адипонектина у пациентов с РА в зависимости от пола. Средний уровень адипонектина у женщин с РА составил $4,2 \pm 1,6$ мкг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц женского пола. Пониженный уровень адипонектина в сыворотке крови был обнаружен у 9 женщин с РА из 35, что составило 25,7% слу-

чаев, и было достоверно чаще, чем у здоровых женщин. Средний уровень адипонектина у мужчин с РА составил $4,1 \pm 1,5$ мкг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц мужского пола. Пониженный уровень адипонектина в сыворотке крови был обнаружен у 6 мужчин с РА из 20, что составило 30% случаев, и было достоверно чаще, чем у здоровых мужчин.

Низкий уровень адипонектина в сыворотке крови достоверно чаще имели пациенты с РА с более высокой степенью активности по DAS28 (II-III степень активности), с развернутой и поздней стадией заболевания, рентгенологической стадией II, III, IV с наличием эрозий. Существовала обратная связь между уровнем адипонектина в сыворотке крови и уровнем С-реактивного белка и СОЭ (Таблица 1).

Таблица 1

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

Лабораторные показатели	I группа (N=14) – с низ- ким уровнем адипонектина	II группа (N=41) – с нор- мальным уровнем адипонектина	Достоверность (t, p)
Скорость оседания эритроцитов (M±m)	$48,1 \pm 3,4$	$34,6 \pm 3,7$	$t=2,03$ $p<0,05$
С-реактивный белок (M±m) (норма – ме- нее 5,0 мг/л)	$16,8 \pm 1,5$	$11,4 \pm 1,4$	$t=2,10$ $p<0,05$

Из таблицы видно, что существует достоверная связь, между уровнем адипонектина в сыворотке крови и лабораторными показателями у больных с РА.

Выводы/заключение

В ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и тяжестью течения РА. Полученные результаты позволяют предположить наличие патогенетиче-

ской связи между гормонами жировой ткани и хроническими заболеваниями суставов. Определение концентрации адипонектина в сыворотке крови больных РА может повысить качество диагностики этих заболеваний. Снижение уровня адипонектина в сыворотке крови может выступать как маркер тяжести и прогрессирования РА.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Ревматология. / Под редакцией Е.Л.Насонова. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2005. – 304 с.
2. Доценко С.С., Шилова Л.Н., Королик О.Д., Коренская Е.Г. Качество жизни больных ревматоидным артритом. В сборнике: XI национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. 2016. С. 48.
3. Conde J., R. Gomez, G. Bianco [et al.] Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes / *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70. – № 3. – P. 551–559
4. Павлова А.Б., Ахвердян Ю. Р., Симакова Е. С., Заводовский Б.В., Сивордова Л. Е. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2013 . №1. – С.38-41.
5. Senolt L., Pavelka K., Housa D. [et al]. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. // *Cytokine*. 2006. Vol. 35. – № 5-6. – P. 247-252.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ
НИКОТИНАМИД-ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Ахвердян Ю.Р.¹, Заводовский Б.В.¹, Полякова Ю.В.¹,

Сивордова Л.Е.¹, Папичев Е.В.¹, Слюсарь О.П.²

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

²ГУЗ «ГКБСМП № 25», Волгоград, Россия

Цель исследования: изучить уровень НФРТ в сыворотке крови больных РА в зависимости от клинической картины заболевания.

Материалы и методы. Мы обследовали 140 пациентов с РА и 60 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. Уровень НФРТ в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (RaiBiotech, cat. № EIA-VIS-1).

Результаты исследования. Средний уровень НФРТ у больных с РА составил $6,27 \pm 0,18$ нг/мл. Повышенный уровень НФРТ в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов из 140. Для больных РА, имеющих повышенный уровень НФРТ в сыворотке крови, характерно более тяжелое течение заболевания: средняя и высокая активность болезни по DAS28, высокий уровень антител к цитруллинированному пептиду, серопозитивность по РФ, эрозивные изменения по данным рентгенологического исследования, развернутая и поздняя стадии заболевания, внесуставные проявления болезни.

Заключение. Для пациентов с повышенным уровнем НФРТ в сыворотке крови была характерна более высокая активность заболевания по индексу DAS28, более длительная продолжительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП, наличие эрозивных форм, быстро прогрессирующее течение, а также, внесуставные проявления заболевания.

Ключевые слова: никотинамид-фосфорибозилтрансфераза, висфатин, адипокины, ревматоидный артрит.

RELATION BETWEEN THE LEVEL OF NICOTINAMIDE-PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE IN THE SERUM OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF DISEASE

**Akhverdyan Y.¹, Zavodovsky B.¹, Polyakova Y.¹, Seewordova L.¹,
Papichev E.¹, Slusar O.²**

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

² City Clinical Emergency Hospital No 25, Volgograd, Russia

Purpose: to study the level of NFRT in the serum of patients with RA, depending on the clinical pattern of the disease.

Materials and methods. We examined 140 patients with RA and 60 healthy individuals who made up the comparison group. The diagnosis of RA was guided by clinical classification adopted at the meeting of the EULAR/ACR 2010. NFRT level in the serum was determined by indirect solid phase ELISA using commercial test systems (RaiBiotech, cat. NO. EIA-VIS-1).

Result. The average level NRT in patients with RA is made up of 6.27 ± 0.18 ng/ml. Elevated levels NFRT in serum were detected in 118 patients out of 140. RA patients with elevated serum NFRT levels are characterized by a more severe course of the disease: medium and high activity of the disease according to DAS28, high level of ACCP, seropositivity in the RF, erosive changes, more late stages of the disease, extra-articular manifestations of the disease.

Conclusion. For patients with elevated levels of serum NFRT was characterized by higher activity of the disease index DAS28, longer duration of the disease, seropositivity in the Russian Federation and ADC, the presence of erosive forms, rapidly progressive course, as well as, extra-articular manifestations of the disease.

Keywords: NAMPT, visfatin, Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, adipokines, rheumatoid arthritis

Введение/цель

Высокая социально-экономическая значимость ревматоидного артрита (РА) связана с выраженным снижением качества жизни [1] и быстрой инвалидизацией.

Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза (НФРТ, висфатин) – является гормоном белой жировой ткани, синтезируется моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, Т- и В-клетками [2, 3].

Активация и выделение НФРТ происходит в воспаленной синовиальной ткани мышц с антиген-индуцированным артритом, а также в плазме крови и синовиальной жидкости больных РА [4].

Ряд исследований показали, что НФРТ активизирует лейкоциты человека и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов [5]

Цель исследования: изучить уровень НФРТ в сыворотке крови больных РА в зависимости от клинической картины заболевания.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов с достоверным диагнозом РА. Пациенты с РА были в возрасте от 20 до 68 лет, из них было 96 (68,6%) женщин (средний возраст составил $47,1 \pm 3,4$ лет) и 44 (31,4%) мужчины (средний возраст – $52,8 \pm 3,8$ лет). Пациенты с РА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых лиц (женщины – $p > 0,1$, мужчины $p > 0,1$). Контрольная группа состояла из 60 практически здоровых людей (40 женщин и 20 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет) – доноров отделения переливания крови ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни, и без клинических проявлений остеоартроза.

При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology).

Уровень НФРТ в сыворотке крови определяли непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat № EIA-VIS-1) на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ «НИИ КиЭР имени А.Б. Зборовского». Определение адипонектина проводилось с помощью набора BioVendor (cat № RD195023100).

Результаты/обсуждение

Средний уровень НФРТ у больных с РА составил $6,27 \pm 0,18$ нг/мл, что достоверно ниже показателей здоровых лиц ($p < 0,001$). Повышенный уровень НФРТ в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов из 140, что составило 84,29% случаев. Мы изучили уровень НФРТ в сыворотке крови больных РА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Зависимость уровня нфрт в сыворотке крови
от клинических проявлений ра**

Клинические проявления РА	Число больных n=140	Уровень висфатина, нг/мл (M±m)	Достоверность различий с донорами	Достоверность различий между группами
По наличию РФ:				
РФ(+)	83 (59,29%)	6,77±0,26	p<0,001	p<0,001
РФ(-)	57 (40,71%)	5,48±0,16	p<0,001	
Клиническая стадия:				
Развернутая стадия	53 (37,86%)	6,50±0,27	p<0,001	p=0,1948
Поздняя стадия	87 (62,14%)	6,03±0,23	p<0,001	
Активность заболевания по DAS28*				
I	11 (7,86%)	4,94±0,02	p<0,001	p<0,001
II	42 (30,0%)	5,08±0,02	p<0,001	
III	87 (62,1%)	6,82±0,23	p<0,001	
Наличие антител к цитруллинированому пептиду				
АЦЦП (+)	88 (62,9%)	6,74±0,25	p<0,001	p<0,001
АЦЦП (-)	52 (37,1%)	5,40±0,13	p<0,001	
Суставная форма	92 (65,7%)	5,19±0,14	p<0,001	p<0,001
С внесуставными проявлениями	48 (34,3%)	8,7±0,31	p<0,001	
Продолжительность болезни				
От 1 г. до 4 лет	69 (49,3%)	5,74±0,19	p<0,001	p=0,005
От 5 лет до 9 лет	53 (37,9%)	6,41±0,27	p<0,001	
Более 10 лет	18 (12,9%)	7,48±0,70	p<0,001	

Таким образом, для пациентов с повышенным уровнем НФРТ в сыворотке крови была характерна более высокая активность заболевания по индексу DAS28, более длительная продолжительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП, наличие эрозивных форм, быстро прогрессирующее течение, а также, внесуставные проявления заболевания.

Понимание роли адипокинов в патогенезе РА может стимулировать создание новых классов препаратов (например, ингибиторов НФРТ), что открывает новые возможности терапии РА. Это представляется особенно важным, так как наиболее эффективные в лечении РА препараты, блоки-

рующие цитокины (этанерцепт, инфликсимаб, Ат к TNF- α , анакинра (антагонист-IL-1R) и др.), не всегда дают выраженный и продолжительный эффект, соответствующий ожиданиям врача и пациента. В связи с этим необходимо создание новых эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на ранее мало изученные звенья патогенеза иммунно-воспалительных заболеваний, например, на обмен НФРТ.

Принимая во внимание то, что адипокины играют важную роль в развитии целого ряда заболеваний, в том числе и РА, дальнейшее изучение свойств адипокинов представляется крайне актуальным.

Список литературы

1. Доценко С.С., Шилова Л.Н., Королик О.Д., Коренская Е.Г. Качество жизни больных ревматоидным артритом. В сборнике: XI национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. 2016. С. 48.
2. Akhverdyan YR, Zavodovsky BV, Polyakova YV, Seewordova LE. Adipokines as a new laboratory markers in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 702.
3. Чубриева СЮ, Глухов НВ, Зайчик АЮ. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2008; 11(1): 32-42.
4. Brentano F., Schorr O., Ospelt C. et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with pro-inflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 56. – P. 2829–2839.
5. Moschen A.R., Geiger S., Gerner R. et al. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease. *Mutat Res.* – 2010. – Vol. 690, № 1–2. – P. 95–101.

**ЭНЗИМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ
БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ:
АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ,
КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ**

**Бедина С.А.¹, Мозговая Е.Э.¹, Зборовская И.А.^{1,2},
Трофименко А.С.^{1,2}, Коренская Е.Г.²**

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

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

Описан профиль активности ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы и супероксиддисмутазы в плазме крови у 71 больного ревматоидным артритом (РА). Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2010. Степень активности ревматоидного процесса определялась с использованием индекса DAS 28. В качестве контроля использовали образцы 30 здоровых лиц. Проведенные нами исследования у больных РА выявили существенные изменения активности энзимов, зависящие от активности заболевания. Наиболее выраженные изменения активности ферментов обнаружены у больных РА со II-III степенью активности патологического процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, супероксиддисмутаза, плазма крови.

**ENZYMATIC PROFILE OF BLOOD PLASMA
IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ACTIVITY OF XANTHINE
OXIDASE, XANTHINE DEHYDROGENASE
AND SUPEROXIDE DISMUTASE**

**Bedina S.A.¹, Mozgovaya E.E.¹, Zborovskaya I.A.^{1,2},
Trofimenko A.S.^{1,2}, Korenskaya E.G.²**

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

²FSBEI 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 71 rheumatoid arthritis (RA) patients. Diagnosis of RA had been established using ACR/EULAR 2010 criteria. Activity was assessed by means of DAS 28 index.

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 PA activity. In RA patients with II-III activity more pronounced changes in the enzyme were observed.

Key words: rheumatoid arthritis, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, superoxide dismutase, blood.

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Одним из факторов развития РА и поддержания устойчивого патологического состояния является «окислительный стресс», который возникает в результате срыва антиоксидантной защиты и сопровождается резкой генерацией активных форм кислорода (АФК) [2]. Доказано, что в результате образования АФК повреждаются синовиальные клетки, разрушается хрящ и возникают эрозии костной ткани [3].

Продукция низкого или умеренного количества АФК является физиологическим процессом защиты организма от патогенных агентов. АФК играют важную роль в клеточной сигнализации, апоптозе, системах ионного транспорта, индукции иммунной защиты (респираторный взрыв), экспрессии генов и регуляции воспалительных реакций. Однако, в случаях, когда для поддержания гомеостаза, резервы антиоксидантной системы истощаются, чрезмерная генерация АФК может привести к негативным последствиям [4,5].

Образование АФК в организме осуществляется в результате некоторых ферментных реакций, протекающих с участием НАДФН-оксидазы, миелопероксидазы, NO-синтазы, циклоксигензы, ферментного комплекса ксантиноксидоредуктазы, включающего ксантиноксидазу и ксантиндегидрогеназу и некоторых других энзимов. Если для некоторых из них (НАДФ-оксидаза), образующиеся супероксидные радикалы, является целевым продуктом, то для других (ксантиноксидаза) – это побочный продукт реакции.

Главным источником супероксид-аниона является НАДФН-оксидаза, которая представляет собой многокомпонентный фермент, локализованный на плазматической мембране клеток. Сборка и активация НАДФН-оксидазы сопровождается «респираторным взрывом» и запускает процесс образования нейтрофильных внеклеточных ловушек [6]. По данным современных исследований экстрацеллюлярные ловушки выполняют роль аутоантигенов, стимулируют и поддерживают хронический воспалительный процесс при ревматоидном артрите [7].

Многочисленные исследования показали, что АФК, генерируемые НАДФН-оксидазой, могут оказывать патогенное воздействие при РА, и у больных с таким заболеванием повышена активность данного фермента в циркулирующих нейтрофилах и моноцитах [8, 9].

Кроме того, супероксид, генерируемый НАДФН-оксидазой, переводит ксантин-оксидоредуктазу в ксантиноксидазную форму [10]. Ксантиноксидаза в процессе своего функционирования может генерировать не только супероксидные радикалы, но и перекись водорода, гидроперекиси, хлорноватистую кислоту, способные инициировать процессы перекисного окисления липидов, оказывать дестабилизирующее действие на клеточные мембраны и вызывать разрыв нитей ДНК [11].

Низкий антиоксидантный статус клеток и тканей организма является одним из факторов риска РА [12]. Антиоксидантная система препятствует генерации высоких концентраций АФК и поддерживает тем самым окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках и организме в целом. Срыв антиоксидантной защиты приводит к резкой активации образования АФК, к развитию «окислительного стресса», который может стать причиной устойчивого патологического состояния. Система антиоксидантной клеточной защиты представлена глутатионпероксидазой, глутатионредуктазой, супероксиддисмутазой, каталазой и др.

Супероксиддисмутаза – один из ключевых внутриклеточных ферментов в перекись водорода, которая уже менее активна и разлагается при участии других ферментов. В отсутствии фермента дисмутация супероксидных радикалов приводит к образованию перекиси и синглетного кислорода.

Цель работы: изучить профиль ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы и супероксиддисмутазы в плазме крови больных

ревматоидным артритом в зависимости от активности патологического процесса.

Материал и методы

Под наблюдением в условиях ревматологическом отделении МУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда находился 71 больной РА. Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных ACR/EULAR 2010 [13]. Среди больных РА было 46 (64,8%) женщин и 25 (35,2%) мужчин. Средний возраст больных – $43,2 \pm 3,6$ лет. Средняя продолжительность заболевания – $11,9 \pm 2,6$ лет. Степень активности ревматоидного процесса определялась с использованием индекса DAS 28. Первая степень активности патологического процесса установлена у 24 (33,8%), 2 — у 41 (57,7%), 3 — у 6 (8,5%) больных. Первая рентгенологическая стадия поражения суставов по Штейнброкеру определялась у 5 (7,0%), II – у 36 (50,7%), III – у 27 (38,0%), IV – у 3 (4,2%) больных, I функциональный класс (ФК-1) – в 28 (39,4%), ФК-2 – в 35 (49,3%), ФК-3 – в 5 (7,1%) случаях. У 3 (4,2%) больных ограничение функциональных возможностей суставов не наблюдалось. У 30 (42,2%) больных выявлены внесуставные поражения. Из них наиболее часто отмечалось поражение сердца (30%), почек (23,3%), легких (23,3%). Суставная форма диагностирована у 41 (57,8%) больного РА. Группу сравнения составили 30 практически здоровых людей.

Объектом исследования служила плазма крови здоровых лиц и больных РА. 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) в плазме определяли спектрофотометрическим методом по ранее опубликованным методикам и выражали в нмоль/мин/мл для КО и КДГ и в ЕД для СОД [14, 15].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Результаты выражали как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Подбор критериев для сравнения групп осуществляли по общепринятым правилам. Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Обследовано 30 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 55 лет, среди которых было 12 (40,0%) женщин и 18 (60,0%) мужчин. Существенной зависимости активности энзимов от пола и возраста

выявлено не было, что позволило в дальнейших исследованиях эти факторы не учитывать. Референтные пределы активности ферментов, рассчитанные по формуле $M \pm 2\sigma$: КО – 2,28-5,12 нмоль/мин/мл.; КДГ – 3,96-7,24 нмоль/мин/мл.; СОД – 3,13-6,58 Ед.

У больных РА с 1 степенью активности по сравнению с референтной группой при поступлении на лечение в плазме крови выше активность КО, КДГ; у больных РА со 2 степенью – выше активность КО, СОД; у больных РА с 3 степенью – выше активность КО, СОД, ниже КДГ (табл. 1). Сравнительные исследования показали, что у больных РА с 1 степенью по сравнению с больными РА со 2 степенью в плазме ниже активность КО, выше активность КДГ; по сравнению с больными РА с 3 степенью в плазме ниже активность КО, СОД, выше активность КДГ. При 2 степени активности по сравнению с 3 степенью РА существенных отличий не отмечалось (табл. 1).

Таблица 1

Активность ферментов в плазме крови у больных РА

Энзим	Число наблюдений	Ферменты		
		КО	КДГ	СОД
Здоровые	30	$3,70 \pm 0,71^2$	$5,60 \pm 0,82^{1,3,2}$	$4,86 \pm 0,86^{3,2,2}$
Больные РА, I степень активности	24	$5,65 \pm 0,34^{2,*,\wedge}$	$6,24 \pm 0,17^{1,*,\wedge}$	$6,0 \pm 0,27^{3,\diamond,\wedge}$
Больные РА, II степень активности	41	$7,59 \pm 0,30^{2,*,\diamond}$	$5,40 \pm 0,18^{3,*,\diamond}$	$11,4 \pm 0,48^{2,\diamond,\diamond}$
Больные РА, III степень активности	6	$9,87 \pm 0,46^{2,\wedge,\diamond}$	$4,85 \pm 0,12^{2,\wedge,\diamond}$	$11,4 \pm 0,66^{2,\wedge,\diamond}$

¹ $p < 0,05$. ² $p < 0,001$. ³ $p > 0,05$. Непарный критерий Стьюдента.

* $p < 0,01$. $\wedge p < 0,001$. $\diamond p > 0,05$. Парный критерий Стьюдента.

Ранее сотрудниками института были проведены исследования активности КО, КДГ и СОД в разных группах больных РА. [16, 17]. Однако, учитывая метаболическую взаимосвязь данных энзимов, представлялось интересным изучить при РА активность обеих форм ксантин оксидоредуктазы одновременно с активностью СОД.

КО и КДГ – две взаимопревращающиеся формы ксантин оксидоредуктазы (О-форма и D-форма, соответственно). Трансформация фермента из D-формы в О-форму сопровождается продукцией активных форм кислорода [18]. Кроме того, известно, что в условиях дефицита NAD^+ , возникающем при воспалении, КДГ еще до трансформации в КО может генерировать супероксид [19]. КО и СОД являются ферментами антагонистами, выполняющими противоположные функции. КО – прооксидантный фермент, генератор свободных радикалов, а СОД – представитель защитной антиоксидантной системы, нейтрализующий супероксидные радикалы.

В результате проведенных исследований мы выявили существенные изменения активности всех изученных ферментов, зависящие от активности ревматоидного процесса. При 1 степени активности эти изменения носили однонаправленный характер (активность ферментов повышалась); при 2-3 степени активность ферментов изменялась в разных направлениях (активность КО, СОД повышалась, а активность КДГ снижалась).

В наших исследованиях повышение активности КО сопровождается ростом активности СОД. Мы можем предположить, что повышение активности СОД при РА является компенсаторным процессом, направленным на удаление свободных радикалов, образующихся в результате увеличения активности КО. У больных с 3 степенью активности на фоне продолжающегося роста активности КО наступает истощение антиоксидантной защиты организма и активность СОД остается на том же уровне, что и при 2 степени активности воспалительного процесса.

Выводы/заключение

Таким образом, полученные нами результаты полностью соответствуют данным литературы. Изучение взаимоотношений между ферментами системы КО и СОД способствуют выявлению роли про- и антиоксидантных процессов в патогенезе РА.

Список литературы

1. Российские рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
2. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases / M.J Smallwood, A. Nissim, A.R. Knight, M. Whiteman et al. // Free Radic Biol Med. 2018 May 30. pii: S0891-5849(18)30937-7.

3. Measurement and meaning of markers of reactive species of oxygen, nitrogen and sulfur in healthy human subjects and patients with inflammatory joint disease / P.G. Winyard, B. Ryan, P. Eggleton, A. Nissim et al. // *Biochem. Soc. Trans.* 2011. V. 39. P. 1226–1232.

4. Abdollahzad H. Importance of Antioxidants in Rheumatoid Arthritis Austin Arthritis // 2016. V. 1(1). P. 1005.

5. Pattison J. Winyard P.G. Dietary antioxidants in inflammatory arthritis: do they have any role in etiology or therapy? // *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008. V. 4, № 11. P. 590 – 596.

6. Robinson J.M. Reactive oxygen species in phagocytic leukocytes // *Histochemistry and Cell Biology*. 2008. V. 130, № 2. P. 281 – 297.

7. Wright H.L. Moots R.J., Edwards S.W. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2014. V. 10(10). P. 593-601. URL: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/vaop/ncurrent/full/nrrheum.2014.80.html>. (Date of access: 17.09.2014).

8. Cartilage degradation by stimulated human neutrophils: elastase is mainly responsible for cartilage damage / N. Hilbert, J. Schiller, J. Arnhold, K. Arnold // *Bioorganic Chemistry*. 2002. V. 30, № 2. P. 119 – 132.

9. Cartilage degradation by stimulated human neutrophils: reactive oxygen species decrease markedly the activity of proteolytic enzymes / J. Schiller, S. Benard, S. Reichl et al. // *Chemistry and Biology*. 2000. V. 7, № 8. P. 557 – 568.

10. Role of xanthine oxidoreductase and nad(p)h oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. / J. S. McNally, M.E. Davis, D.P. Giddens et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 285. P. H2290–H2297.

11. Кожемякин Л.А., Шелепина Е.П., Антонов В.Г. Ксантинооксидазная активность тимоцитов при лимфоцитолитическом действии гипоксантина // *Вопросы медицинской химии*. 1990. Т. 36, Вып 1. С. 87-89.

12. Фунт В.А. Особенности синтеза стресс белков и антиоксидантной системы в лимфоцитах крови больных ревматоидным артритом : дис. ... канд. биол. наук. Пушино, 2005. 109 с.

13. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative

/ D. Aletaha, T. Neogri, A.J. Silman et al. // Arthritis Rheum. 2010. V. 62. P. 2569–2581.

14. 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, часть 6. С. 1048-1052.

15. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. 1983. №10. С. 30-33.

16. Особенности пуринового метаболизма при ревматоидном артрите, остеоартрозе и подагрическом артрите / В.Ф. Мартемьянов, Е.Э. Мозговая, М.Ю. Стажаров, С.А. Бедина // Вестник Смоленской медицинской академии. 2004. № 5. С. 65-69.

17. Энзимодиагностика активности патологического процесса при ревматоидном артрите / Е.Э. Мозговая, В.Ф. Мартемьянов, М.Ю. Стажаров, С.А. Бедина // Врач-аспирант. 2011. Т. 47, № 4. С. 45-50.

18. Mechanism of the Conversion of Xanthine Dehydrogenase to Xanthine Oxidase. Identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant / T. Nishino, K. Okamoto, Y. Kawaguchi et al. // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. P. 24888-24894.

19. Harris C.M., Massey V. The Reaction of Reduced Xanthine Dehydrogenase with Molecular Oxygen. Reaction kinetics and measurement of superoxide radical // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 8370–8379.

КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗА

**Бедина С.А.¹, Мозговая Е.Э.¹, Трофименко А.С.^{1,2},
Зборовская И.А.^{1,2}, Доценко С.С.^{1,2}, Мамус М.А.¹, Тихомирова Е.А.¹**

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

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

Ксантиноксидоредуктаза (КОР) является одним из важнейших ферментов метаболизма пуринов, который катализирует окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты. В данном обзоре рассматриваются данные, касающиеся структуры, биохимии, ингибирования, физиологической и патологической роли фермента.

Ключевые слова: ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа

XANTHINEOXIDOREDUCTASE

**Bedina S.A.¹, Mozgovaya E.E.¹, Trofimenko A.S.^{1,2},
Zborovskaya I.A.^{1,2}, Dotsenko S.S.^{1,2}, Tikhomirova E.A.¹, Mamus M.A.¹**

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

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

Xanthine oxidoreductase (XOR) is one of the most important enzymes of the purine metabolism, which catalyzes the oxidation of hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid. This review highlights the information on the structure, biochemistry, inhibition, physiological and pathological role of the enzyme.

Key words: Xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase

Несмотря на то, что с момента открытия ксантиноксидоредуктазы (КОР) прошло более 100 лет, интерес к его изучению не ослабевает и в современном научном сообществе, поскольку ее роль во многих патологических состояниях не раскрыта в полной мере. Этот фермент катализирует

последний этап пуринового метаболизма: образование мочевой кислоты из гипоксантина и ксантина, и по его активности можно судить об интенсивности и направленности метаболических процессов [1].

КОР принадлежит к семейству металлофлавопротеинов и состоит из двух субъединиц, с молекулярной массой 145 кДа. Каждая субъединица соответствует одному каталитическому центру, который включает кофактор молибдоптерина, содержащий один атом молибдена, кофактор флавинадениндинуклеотида (ФАД), содержащий одну молекулу ФАД и два окислительно-восстановительных центра железо-сера [2]. Активность фермента напрямую зависит от содержания молибдена в организме.

КОР обладает широкой субстратной специфичностью и может окислять, помимо ксантина и гипоксантина, различные производные пуринов, пиримидинов, птеридинов, разнообразные альдегиды, восстанавливая при этом не только кислород, но и многие другие акцепторы электронов: тетразолиевые соли, метиленовый синий, производные индофенола [2].

КОР является генетически обусловленным ферментом, и нарушения в его генетическом коде могут повлечь за собой некоторые патологические ситуации [3].

Энзим широко распространен в растительном и животном мире. Высокий уровень фермента обнаружен в печени, кишечнике, почках, головном мозге, молочных железах и в сосудистых эндотелиальных клетках [4].

КОР существует в двух взаимопревращающихся формах: ксантиноксидаза – NAD^+ -независимая О-форма (КО, Е.С. 1.17.3.2) и ксантиндегидрогеназа – NAD^+ -зависимая Д-форма (КДГ, Е.С. 1.17.1.4). В физиологических условиях во многих тканях человека преобладает КДГ, но при патологии чаще всего происходит трансформация Д-формы в О-форму (КДГ в КО). Подобное наблюдается при ряде воспалительных процессов, рентгеновском облучении, гипоксических состояниях, избытке в тканях протеолитических энзимов. Основной причиной превращения Д-формы в О-форму является гипоксия тканей с последующей ишемией и реперфузией. Превращение может происходить необратимо ограниченным протеолизом или обратимо в результате химического или ферментативного окисления тиоловых групп КДГ [2].

Ксантиноксидаза, в процессе своего функционирования, может генерировать не только супероксидные радикалы, но и перекись водорода,

гидроперекиси, хлорноватистую кислоту, способные инициировать процессы перекисного окисления липидов, оказывать дестабилизирующее действие на клеточные мембраны и вызывать разрыв нитей ДНК [5].

В современной литературе появилась информация о том, что супероксид, генерируемый НАДФН-оксидазой, переводит ксантиноксидоредуктазу в ксантиноксидазную форму, продуцирующую АФК, которые, в свою очередь, активируют НАДФ-оксидазу [6].

НАДФ-оксидаза является основным источником образования АФК. На данный момент хорошо изучена структура, локализация, механизм сборки и активации фермента, а также роль энзима в генерации АФК и запуске образования нейтрофильных внеклеточных ловушек [7]. По данным современных исследований экстрацеллюлярные ловушки выполняют роль аутоантигенов, стимулируют и поддерживают хронический воспалительный процесс при ревматоидном артрите [8].

Способность к генерации АФК определяет участие фермента в запуске основных биологических процессов клетки и в регуляции многих физиологических и патологических состояний организма. Образование свободных радикалов может иметь как отрицательный, так и положительный эффект, зависящий от их концентрации, и основан на цитотоксичности. Vorbach С. и его коллеги полагают, что КОР играет центральную роль в развитии и функционировании врожденного иммунитета [9].

Негативное действие КО проявляется в провоспалительной активности АФК, интенсификации перекисного окисления липидов [10], в ингибции ключевых ферментов анаэробного гликолиза (пируватдегидрогеназы, гексокиназы), энергетического метаболизма (креатинкиназы), антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), усилении агрегации тромбоцитов, повышении свертываемости крови, возникновении тромбоэмболических процессов [11]. Свободные радикалы стимулируют остео- и хондрорезорбцию, в результате чего развивается околоуставной остеопороз и околоуставные эрозии [12, 13]. АФК способствуют неопластической трансформации и участвуют в патогенезе рака. Более того, они способствуют прогрессированию злокачественности, индуцируя ангиогенез и клеточную миграцию [14].

В то же время продукция кислородных радикалов КО оказывает и положительное влияние на организм: за счет цитотоксического эффекта подавляется рост и размножение микробов, вирусов, опухолевых клеток [15, 16].

Активность КОв тканях и плазме крови меняется в течение суток и подвержена влиянию многих факторов. Некоторые эндогенные и экзогенные вещества являются ингибиторами КО: производные фенолов, метилксантины, бифосфаты, флавоноиды, соли меди, цинка, ртути, никеля, кобальта, вольфрама, вазоактивные интестинальные полипептиды. Мочевая кислота в физиологических концентрациях также ингибирует частично КО.

Особый интерес представляют ингибиторы – лекарственные препараты. В настоящее время известно достаточно много лекарств, снижающих активность КО и генез супероксидных радикалов. Большинство из них по своей химической структуре близки к ксантину и гипоксантину. Это такие препараты, как кофеин и производные ксантина, седуксен, верапамил, мербарон, азатиоприн, мофебутазон, тенидап, каптоприл, никотиновая кислота, D-пеницилламин. Аллостерическими ингибиторами КО являются глюкокортикостероиды. Аллопуринол и 6-меркаптопурин, используемые в клинической практике в качестве ингибиторов КО в лечении подагры, блокируют активный центр фермента [17]. Универсальных ингибиторов, способных нейтрализовать активность КО из разных источников, не существует. Одни подавляют активность фермента в скелетных мышцах, другие действуют на КО, локализирующуюся в ткани мозга.

Об активаторах КО имеются довольно скудные сведения. Известно, что введение крысам интерферона повышает активность КО. Имеются данные о том, что индометацин активирует КО, что приводит к избыточной генерации свободных радикалов и хронизации воспаления [18].

У здоровых людей активность КО достаточно низкая. Повышение энзимной активности обнаружено при патологии печени [19], вирусных инфекционных заболеваниях, инфекционном мононуклеозе, ревматических и аутоиммунных заболеваниях [20, 21, 22], пневмония [23], синдроме раздраженной толстой кишки [24] и диабете второго типа [25].

Настоящий обзор подчеркивает важную роль ксантиноксидоредуктазы в регуляции физиологических состояний, а также в запуске и поддер-

жании патологических процессов, возникающих в организме. Собранные и проанализированные данные об ингибиторах дают возможность поиска и синтеза новых медицинских препаратов, направленных на борьбу с различными заболеваниями.

Список литературы

1. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: Physiological and Pathological Effects / M. G. Battelli, L. Polito, M. Bortolotti, A. Bolognesi // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. P. 3527579.
2. Battelli M. G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme // *Biochimica et Biophysica Acta.* 2014. V. 1842 (9). P.1502-1517.
3. Hille R., Nishino T. Flavoprotein structure and mechanism. 4. Xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase // *FASEB. J.* 1995. V. 9 (11). P. 995-1003.
4. Kooij A. A re-evaluation of the tissue distribution and physiology of xanthine oxidoreductase // *Histochemical Journal.* 1994. V. 26, №. 12. P. 889–915.
5. Xanthine oxidoreductase is a critical mediator of cigarette smoke-induced endothelial cell DNA damage and apoptosis / B. S. Kim, L. Serebreni, O. Hamdan et al. // *Free Radical Biology and Medicine.* 2013. V. 60. P. 336–343.
6. Boueiz A., Damarla M., Hassoun P.M. Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular disorders // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. V. 294. P. L830–L840.
7. Robinson J.M. Reactive oxygen species in phagocytic leukocytes // *Histochemistry and Cell Biology.* 2008. V. 130, № 2. P. 281 – 297.
8. Wright H.L. Moots R.J., Edwards S.W. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology.* 2014. V. 10(10). P. 593-601. URL: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/vaop/ncurrent/full/nrrheum.2014.80.html>. (Date of access: 17.09.2014).
9. Vorbach C, Harrison R, Capecchi M.R. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system // *Trends Immunol.* 2003. V. 24. P. 512–517.

10. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight / A. H. Bhat, K. B. Dar, S. Anees et al. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015. V. 74. P. 101–110.

11. Battelli M. G., Polito L., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress // *Atherosclerosis*. 2014. V. 237(2). P. 562–567.

12. Henrotin Y.E., Bruckner P., Pujol J.P. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage // *Osteoarthritis Cartilage*. 2003. V.11. P. 747–755.

13. Osteoblast Function is Compromised at Sites of Focal Bone Erosion in Inflammatory Arthritis / N.C.Walsh, S.Reinwald, C.A.Manning, et al. // *J. of Bone and Mineral Research*. 2009. V.24. P.1572.

14. Shmarakov I.A., Marchenko M.M. Xanthine oxidase activity in transplantable Guerin's carcinoma in rats // *Voprosy Onkologii*. 2009. V. 55(3). P. 345–350.

15. Role of xanthine oxidoreductase as an antimicrobial agent / H. M. Martin, J. T. Hancock, V. Salisbury, R. Harrison // *Infection and Immunity*. 2004. V. 72(9). P. 4933–4939.

16. Migratory activity of human breast cancer cells is modulated by differential expression of xanthine oxidoreductase / M. A. Fini, D. Orchard-Webb, B. Kosmider et al. // *J. of Cellular Biochemistry*. 2008. V. 105(4). P. 1008–1026.

17. Xanthine Oxidase Inhibitor, Allopurinol, Prevented Oxidative Stress, Fibrosis, and Myocardial Damage in Isoproterenol Induced Aged Rats / M.A. Sagor, Tabassum N., Potoi M.A., Alam M.A. // *Send to Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:478039.

18. Tanaka J., Yuda Y. Lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rat // *Biol. Pharm. Bull*. 1996. V. 19. (5). P. 716–720.

19. Serum xanthine oxidase in human liver disease / M.G. Battelli, S. Musiani, M. Valgimigli et al. // *Am. J. Gastroenterol*. 2001. V.96. P. 1194–1199.

20. Активность энзимов пуринового метаболизма в плазме крови больных серонегативными спондилоартритами / Евдокимова Е.В., Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. и др. // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. С. 626.

21. Клинико-диагностическое значение исследования активности ферментов гуаниловой ветви пуринового метаболизма у больных анкило-

зирующим спондилоартритом Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э., Мартемьянов В.Ф., и др. // Терапевтический архив. 2010. Т. 82. № 4. С. 48-52.

22. Активность энзимов пуринового метаболизма при ревматоидном артрите, остеоартрозе и подагре / Мартемьянов В.Ф., Зборовский А.Б., Стажаров М.Ю. и др. // Вестник Волгоградской медицинской академии. 2000. Т. 56. № 6. С. 104-107.

23. The activities of purine catabolizing enzymes in plasma and bronchial washing fluid in patients with lung cancer and pneumonia / O. Akyol, I. Gokbulut, N. Koksall et al. // Clin. Biochem. 2001. V.34. P. 251-254.

24. The role of oxidants and reactive nitrogen species in irritable bowel syndrome: a potential etiological explanation / R. Mete, F. Tulubas, M. Oran et al. // Med. Sci. Monit. 2013. V.19. P. 762-766.

25. Kuppusamy U.R., Indran M., Rokiah P. Glycaemic control in relation to xanthine oxidase and antioxidant indices in Malaysian Type 2 diabetes patients // Diabet. Med. 2005. V. 22. P. 1343-1346.

НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ИММОБИЛИЗАЦИИ ЛИПИДОВ

Гонтарь И.П.,¹ Емельянова О.И.,¹ Русанова О.А.,¹

Емельянов Н.И.², Красильников А.Н.²

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

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

Медицинская технология заключается в изучении влияния метода эмульсионной полимеризации на активные центры антигенных детерминант кардиолипина при антифосфолипидном синдроме (АФС) у больных системной красной волчанкой.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, кардиолипин, магнито-сорбент.

NEW METHODOLOGICAL APPROACH TO LIPID IMMOBILIZATION

Gontar I.P.,¹ Emelyanova O.I.,¹ Rusanova O.A.,¹

Emelyanov N.I.², Krasilnikov A.N.²

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

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

Objective of the study is to research the effect of emulsion polymerization on active sites of cardiolipin antigen determinant in antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Keywords: antiphospholipid syndrome, cardiolipin, magnetocontrolable sorbent.

Введение/цель

Современный этап развития науки характеризуется высоким темпом роста нанотехнологий с использованием веществ и материалов размером от нескольких десятков до сотен нанометров. Правительством Российской

Федерации были утверждены требования к продуктам наноиндустрии (распоряжение от 7 июля 2011г. № 1192-р). Одной из таких сфер применения нанотехнологической продукции и является создание медицинских препаратов, предназначенных для диагностики и лечения ревматических заболеваний. По социально-экономическим последствиям системная красная волчанка занимает первое место в группе системных поражений соединительной ткани ввиду ее широкого распространения среди населения разных стран, преимущественного поражения лиц трудоспособного возраста и высокой инвалидизации. Наиболее частой причиной летальности и развития стойкой нетрудоспособности при данной патологии являются Lupus-нефрит и Lupus-ЦНС, сопровождающиеся множественными поражениями внутренних органов. Антитела к кардиолипину обуславливают развитие субтипа системной волчанки с признаками АФС, при котором часто невозможно подавить активность заболевания традиционными средствами базисной терапии, в связи с чем и возникает необходимость изучения этих патогенетических иммунологических процессов. Обнаружение в сыворотке крови различных аутоантител может иметь большое диагностическое значение. Кроме того, такие антитела обладают значительным патогенным действием, их удаление из организма оказывает благоприятное лечебное воздействие на течение основного заболевания [1].

На основе интеграции антигенных нанообъектов, нами были созданы и апробированы иммобилизованные магнитоуправляемые антигенные наносистемы (АНС). Они представляют собой полиакриламидные гранулы с включенным в их структуру антигеном. Нанообъектами мы называем химические группы, которые формируют активные центры ферментов, антигенные детерминанты, клеточные рецепторы и т.д. Наиболее интересным в этом отношении нам представляется, как модель, агнтигенный препарат – кардиолипин, который относится к фосфолипидам.

Кардиолипин – структурный компонент внутренней мембраны клетки и митохондрий, построенный на основе глицерола и остатков фосфотидной кислоты. Кардиолипин может обладать антигенными свойствами, они заключены в гидрофильной части молекулы, а не в гидрофобной его части. Размер молекулы кардиолипина равен $0,4414 \text{ нм}^3$, что соответствует определению нанообъектов как частиц менее 100 нм. Для получения стабильных иммобилизованных биопрепаратов многократного применения с

заданными свойствами (формой, диаметром частиц, размером пор, плотностью), мы использовали метод эмульсионной полимеризации в нашей модификации с использованием полиакриламидного геля в качестве носителя. Этот метод позволил существенно увеличить сорбционную емкость, сохранить антиген в максимально нативном состоянии и открыл возможности контролируемого модифицирования нанообъектов [6].

Цель: изучение влияния метода эмульсионной полимеризации на активные центры антигенных детерминант кардиолипина при АФС у больных системной красной волчанкой.

Материал и методы

Кардиолипиновый иммуносорбент получали путем связывания полиакриламидного носителя с антигеном, смешанным с раствором полиметилметакрилата в хлороформе в соотношении 1: 1 и выделения целевого продукта, в качестве носителя использовали гранулированный полиакриламидный гель с концентрацией поперечносшивающего агента 25% и с включением в него 10%-ным оксидом железа [3,4]. Концентрированный кардиолипиновый антиген получали из коммерческого препарата «Кардиолипиновый антиген для реакции микропреципитации». Используя различия гидрофобных и гидрофильных частей молекулы кардиолипина и наш метод иммобилизации с использованием полиакриламидного геля в качестве носителя, можно получать стабильные, пространственно-ориентированные, гранулированные с магнитными свойствами нанообъекты, с последующим применением их в диагностике и лечении больных ревматическими заболеваниями [6,2,5].

Результаты/обсуждение

По описанной выше методике была произведена сорбция антикардиолипиновых антител из плазмы крови больных СКВ с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома. В качестве контроля использовались сыворотки крови 10 практически здоровых лиц. Уровень антител к кардиолипину определяли до и после сорбции непрямым твердофазным иммуноферментным методом. В элюате измеряли концентрацию общего белка по Лоури. Полученные нами АНС на основе иммобилизованного кардиолипина в условиях *invitro* эффективно удаляли АТ к КЛ из цельной крови больных СКВ с клиническими проявлениями АФС

до уровня здоровых лиц (до сорбции АТ к КЛ- $0,328 \pm 0,0289$; после сорбции- $0,059 \pm 0,0170$, $p < 0,001$; сорбционная емкость- $8,00 \pm 0,390$ мг/мл).

Контроль специфичности сорбента определяли путем смешивания 1г гранул с 4 мл сыворотки крови донора на магнитной мешалке с интервалом 15 мин, в ней определяли концентрацию белка по Лоури, иммуноглобулинов по Манчини классов G,A,M.

Нами был проведен сравнительный анализ классического ИФА и ИФА с использованием иммобилизованных гранулированных препаратов, полученных нашим способом. Использование иммобилизованного гранулированного кардиолипина в предложенном нами варианте ИФА и раствора кардиолипина в традиционном твердофазном ИФА для фосфолипидов показало, что максимальное значение экстинкции с одинаковым рабочим разведением пула сывороток было $0,280 \pm 0,033$ мг в классическом варианте и $0,342 \pm 0,027$ мг в нашей модификации. Минимальные положительные значения экстинкции в традиционном методе соответствовали разведению пула сывороток 1+800, а с использованием иммобилизованных препаратов – 1+6400. Применение иммобилизованной формы кардиолипина в предлагаемом методе позволило увеличить чувствительность ИФА в 8 раз, по сравнению с традиционным методом на полистероловых планшетах.

Выводы/заключение

Метод эмульсионной полимеризации с учетом гидрофобных и гидрофильных свойств молекул липидов позволяет контролируемым образом получать и модифицировать биомолекулы с характерными свойствами.

Список литературы

1. Александров А.В., Шилова Л.Н., Емельянов Н.Н., Алехина И.Ю., Парамонова О.В., Новикова О.В., Макарова Т.С., Емельянов Н.И., Курбанова Р.Д., Емельянова О.И. Иммунопатогенетические аспекты современной лабораторной диагностики системной красной волчанки, системной склеродермии и ювенильного ревматоидного артрита. Международный журнал по иммунореабилитации 2010; 12(2): 150.

2. Зборовский А.Б., Гонтарь И.П., Александров А.В., Алехина И.Ю., Трофименко А.С. Возможности исследования иммобилизованных наносистем в ревматологии Доктор Ру 2009; (3): 53-57.

3. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В. Способ получения иммобилизованного кардиолипинового антигена для определения специфических антител. Патент на изобретение РФ №1649807,1993г.

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

5. Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Парамонова О.В., Маслакова Л.А., Трофименко А.С. Магнитные сорбенты в экстракорпоральной терапии у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. Патогенез 2016; 14(3): 42-45.

6. Зборовский А.Б., Гонтарь И.П., Александров А.В. иммобилизованные нанообъектные системы на основе кардиолипина в диагностике и лечении воспалительных ревматических заболеваний. Материалы III национального конгресса терапевтов «Новый курс консолидации усилий по охране здоровья нации» Москва 5-7 ноября 2008. – М, издательство «Бионика» 2008; 94-95.

**ВОЗМОЖНОСТИ ДЕСТРУКТИВНОЙ РОЛИ АНТИТЕЛ
К ФЕРМЕНТАМ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ
В ПОРАЖЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

Гонтарь И.П.,¹ Емельянова О.И.,¹ Русанова О.А.,¹

Шилова Л.Н.², Трубенко Ю.А.²

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

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

В крови больных системной склеродермией выявлены антитела к ферментам антиоксидантной системы, уровень специфических иммуноглобулинов возрастал по мере увеличения активности заболевания. Антиоксидантная система организма представлена целым рядом ферментов, призванных нивелировать патогенный эффект активных форм кислорода. При патологических состояниях нарушается равновесие между агрессивными и защитными факторами, что ведет еще более глубокому повреждению тканей. Учитывая важную роль иммунологических сдвигов в развитии системного склероза, можно предположить. Что одним из механизмов нарушения работы ферментных систем могут быть аутоантитела к ферментам. Достоверно более высокие уровни антител определялись у больных с симптомами поражения сердечно-сосудистой системы. Антитела определяли в сыворотке крови больных по разработанной нами методике непрямого иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованных антигенных форм ферментов.

Ключевые слова: системная склеродермия, супероксиддисмутаза, глутатион редуктаза, антитела.

**POSSIBLE DESTRUCTIVE ROLE OF ANTIOXIDANT ENZYME
ANTIBODIES IN CARDIOVASCULAR LESIONS IN PATIENTS
WITH SYSTEMIC SCLERODERMA**

Gontar I.P.,¹ Emelyanova O.I.,¹ Rusanova O.A.,¹ Shilova L.N.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

In blood of patients with systemic scleroderma we detected antibodies to the antioxidant system enzymes. Level of specific immunoglobulins rose with increase of the disease activity. Antioxidant system of the body is represented by a number of enzymes called to negate pathogenic effect of active forms of oxygen. In pathological states balance between factors of aggression and defense is disturbed. This leads to even more deep damage of tissues. Taking into consideration important role of immunological shifts in development of atherosclerosis one can suggest that autoantibodies to enzymes represent one of mechanisms of derangement of the work of enzymatic systems. Significantly higher levels of antibodies were detected in patients with symptoms of involvement of the cardiovascular system. We measured blood serum antibodies according to elaborated by us method of indirect immuno enzyme analysis with the use of immobilized antigenic forms of enzymes.

Keywords: systemic scleroderma; superoxide dismutase; glutathione reductase; antibodies.

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные проявления которого связаны с ишемией и фиброзом органов. Фиброз и нарушение микроциркуляции, приводящие к развитию ишемии и кардиосклероза, служат основной причиной развития одного из ведущих висцеральных проявлений при ССД – поражение сердца. Кроме того, наличие ССД предполагает более раннее развитие атеросклероза [1], что также увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ССД. Частота поражения сердца при ССД по данным аутопсии достигает 50-90% [1-3]. По данным литературы, желудочковые аритмии обнаруживаются у 4-6% больных ССД при стандартной электрокардиографии, тогда как при суточном мониторингировании электрокардиограммы (ЭКГ) – у 67% [1,2].

В настоящее время доказана важная роль дисбаланса между процессами окислации и антиоксидации в развитии и поддержании хронического ревматического воспаления [3,4]. Антиоксидантная система (АОС) организма представлена целым рядом ферментов, призванных нивелировать патогенный эффект активных форм кислорода. При патологических состояниях нарушается равновесие между агрессивными и защитными факторами, что ведет к еще более глубокому повреждению тканей, активизации прооксидантных факторов, способствует состоянию хронической гипоксии, обусловленной синдромом Рейно. Одними из важных звеньев сис-

темы антиоксидантной защиты являются супероксиддисмутаза (СОД), глутатионредуктаза (ГР).

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня антител (АТ) к ферментам АОС (СОД, ГР) с использованием иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента у больных ССД с поражением сердца и определение возможной роли АТ к ферментам в развитии ССЗ при ССД.

Материал и методы

Под наблюдением находились 40 больных с диагнозом ССД, установленным на основании критериев ACR/EULAR (2013). Среди обследованных больных ССД было 38 (95%) женщин и 2 (5%) мужчин. Средний возраст больных составил $38 \pm 3,3$ года, продолжительность заболевания – $14 \pm 2,6$ года. I степень активности определена у 16 (40%) больных, II – у 23 (57,5%), III – у одного (2,5%). Хроническое течение выявлено у 16 (40%) пациентов, подострое – у 23 (57,5%), острое – у одного (2,5%). Больные с подострым и острым течением заболевания, II и III степенью активности мы будем рассматривать в одной группе вследствие малого количества больных с острым течением и III степени активности. I стадия заболевания (начальная) диагностирована у 10 (25%) больных, II (генерализованная) – у 26 (65%), III (терминальная) – у 4 (10%). У 80% больных ССД отмечалась выраженная форма синдрома Рейно (II, III, IV степени). Характеристика больных представлена в таб. 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных ССД

Клинические и лабораторные признаки	Число больных абс	%
Синдром Рейно	40	100
I степени	8	20
II степени	16	40
III степени	10	25
IV степени	6	15
Гиперпигментация	12	30
Телеангиэктазии	21	52,5
Суставной синдром	40	100
Мышечный синдром	2	5

Поражение желудочно-кишечного тракта	32	80
Поражение сердца	21	52,5
Поражение легких	36	90
Гемоглобин<115г/л	5	12,5
СОЭ>20мм/ ч	14	35
АНФ	28	70
С-реактивный белок	7	17,5
AtScl-70	16	40

ССД-системная склеродермия, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АНФ-антинуклеарный фактор, AtScl-70 –антитела к топоизомеразе-1.

АТ кСОД и ГР определяли в сыворотке крови больных по разработанному нами варианту непрямого иммуноферментного анализа (И.П. Гонтарь, 2001), с использованием иммобилизованных антигенных форм ферментов и иммунопероксидазного конъюгата производства НИИ ЭМ им. Гамалеи. Иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в структуру полиакриламидного геля. Положительными считали результаты, превышающие 2 стандартных отклонения показателей, полученных при обследовании здоровых лиц. В се исследования проводили при поступлении и при выписке больных из стационара после завершения лечения. В качестве антигена при определении АТ к СОД использовали коммерческий препарат СОД из эритроцитов человека производства НПО РЕА-ХИМ, серия 186-68 с активностью 380 ед/мг. Активность СОД определяли по методу С. Чевари и соавт. (1993), ГР – по методу Hosoda и Nakamura, описанному М.А. Шифриным (1977)[6]. Всем больным проводили капилляроскопию сосудов ногтевого ложа.

Влияние АТ к СОД и ГР на их активность изучали в опытах *invitro* с растворимой и иммобилизованной формами ферментов. Источником специфических иммуноглобулинов служили сыворотки больных ССД с заоранее высоким титром АТ (экстинкция 0,2-0,6 ед.опт.пл.). «Чистые» АТ к ферментам получали с помощью соответствующего антигенного иммуносорбента.

У всех больных оценивали риск развития ССЗ (10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений) по шкале SCORE[7]. Всем пациентам назначали лабораторные и инструменталь-

ные исследования, включающие ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 6.0. Применяли методы описательной статистики, критерий χ^2 . Различия и связь признаков считали статистически значимыми $p < 0.05$.

Результаты/обсуждение

При исследовании сывороток здоровых лиц уровень АТ к СОД составил 07 ± 0.004 МЕ, к ГР - $0,08 \pm 0,004$ МЕ. Значения, превышающие их на 2 стандартных отклонения, были приняты за верхнюю границу нормы: для АТ к СОД – 0,114 МЕ, к ГР - 0,124 МЕ. Общая активность СОД в группе здоровых лиц составила $38,2 \pm 1,2$ ед./мг, амплитуда колебаний $25,1 - 51,2$ ед./мг. Общая активность ГР - $114,3 \pm 3,7$ ед/мг, амплитуда колебаний – $73,6 - 155,0$ ед/мг.

При поступлении на стационарное лечение у больных ССД наблюдалось достоверное снижение активности СОД ($22,6 \pm 2,4$ ед./мг, $p < 0,002$). ГР - ($76,2 \pm 3,8$ ед./мг, $p < 0,001$), причем отмечалась тенденция к более выраженному снижению активности по мере нарастания активности процесса. В группе больных ССД АТ к СОД выявлены у 16 (40%), к ГР – у 15 (37,5%). При минимальной степени активности патологического процесса (16 пациентов) высокие уровни АТ к СОД выявлены у 6 (37,5%), к ГР – у 4 (26,7%). При ССД со II и III степенью активности (24 больных) по сравнению со здоровыми выявлено снижение активности СОД, ГР ($p < 0,001$) и увеличение АТ ($p < 0,001$). Отмечено увеличение числа больных, у которых в сыворотке выявлены высокие уровни АТ: к СОД – у 10 (41,6%), к ГР – у 11 (45,8%).

Кроме того, у всех больных с высоким содержанием АТ к изучаемым ферментам обнаружена высокая степень синдрома Рейно (II-IV). Известно, что синдром Рейно приводит к ишемии, и, следовательно, гипоксии тканей [6]. В результате усиливаются пероксидация мембранных структур, апоптоз клеток, что при снижении антиоксидантной защиты, в том числе, вероятно, вследствие образования АТ к ферментам, наблюдающейся при диффузных заболеваниях соединительной ткани, способствует развитию различной висцеральной патологии [4]. В группе больных ССД у 21 (52,5%) отмечалось поражение сердца. Основные симптомы, отмечавшиеся в клинической картине этих пациентов, представлены в табл.2.

Таблица 2

Основные симптомы поражения сердца в группе больных ССД

Симптом	Число больных Абс.	Число больных %
Кардиалгии	21	100
Аритмии	13	61,9
Артериальная гипертония	11	52,4
Периферические отеки	10	47,6
Одышка при нагрузке	7	33,3

При регистрации ЭКГ у 13 (32,5%) больных ССД выявлены нарушения ритма и проводимости: желудочковые и предсердные экстрасистолы, нарушения атриовентрикулярной проводимости I, II степени, блокады ножек пучка Гиса, а также явления ишемии миокарда. По данным ЭхоКГ у 18 (45%) пациентов выявлялась диастолическая дисфункция миокарда, у 12 (30%) – снижение фракции выброса левого желудочка.

Нами были выделены группы больных с высоким уровнем АТ к изучаемым ферментам (СОД-у 16, ГР – у 15) и без таковых (СОД – у 24, ГР – 25), а затем проанализирована частота выявления ССЗ. В группах больных с высоким уровнем АТ к изучаемым ферментам получено достоверно более частое поражение сердечно-сосудистой системы чем, у пациентов без таковых (табл.3).

Таблица 3

Частота поражения сердечно-сосудистой системы у больных ССД с различным уровнем АТ к ферментам

Группа больных	Частота выявления N(%)	χ^2
Позитивные по АТ к СОД	14 (87,5%)	2,92±0,087
Негативные по АТ к СОД	7 (29,2%)	
Позитивные по АТ к ГР	12 (80%)	1,4±0,232
Негативные по АТ к ГР	9 (36%)	

Кроме того, при анализе активности ферментов и уровня АТ к ним в группе больных с поражением сердечно-сосудистой системы и без таковых нами выявлено снижение активности ферментов и увеличение количества АТ к ним (табл.4).

Таблица 4

**Показатели активности ферментов и уровни АТ
к ним в зависимости от наличия ССЗ**

Контингент	Активность СОД, ед/мг	АТ к СОД, МЕ	Активность ГР, ед/мг	АТ к ГР, МЕ
Здоровые (n=30)	38,2±6,6	0,07±0,022	114,3±20,4	0,08±0,022
С ССЗ (n=21)	19,1±12,42	0,2±0,014*	62,2±16,1*	0,18±0,014*
Без ССЗ (n=19)	26,4±11,4	0,13±0,013	85,3±14,1	0,11±0,013

$p < 0,05$

Таким образом, можно предположить, что выявляемые нами АТ к ферментам АОС служат одной из вероятных причин снижения их ферментативной активности.

Выводы/заключение

В крови больных системной склеродермией выявляются антитела к супероксиддисмутазе, глутатионредуктазе, продукция которых увеличивается с возрастанием активности процесса, наличием более тяжелых форм течения заболевания, в том числе поражением сердечно-сосудистой системы, и сопровождается снижением активности ферментов. Следовательно. Одной из причин угнетения антиоксидантной активности могут являться аутоантитела к ферментам.

Список литературы

1. Богданов А.П., Гусева Н.Г., Моисеев С.В., Раденска-Лоповок С.Г. Внезапная сердечная смерть при системной склеродермии. Кардиология 1994; 9: 86-3.

2. Ревматология. Национальное руководство. Под редакцией академика Е.Л. Насонова, академика РАМН В.А. Насоновой. М: ГЭОТАР-Медиа 2008: 746.
3. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. М: Медицина 2005:128.
4. Tikly M., Channa K., Thodorou P., Gulumian M. Lipid peroxidation and trace elements in systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2006;25:320-4.
5. Гусева Н.Г. Кисти-зеркало феномена Рейно. Consilium-medicum 2005; 2: 90-4.
6. Шифрин М.А., Заикин В.Н., Изменение глутатионредуктазы и глутатиона в крови у больных с ревматическими пороками сердца. Труды крымского мед. ин-та 1977;74:153-1.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Оганова М.: ГЭОТАР-Медиа 2007:398.

НАРУШЕНИЕ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ОСНОВНЫХ ТИПОВ КОЛЛАГЕНА И СИСТЕМЫ ЭЛАСТИН-ЭЛАСТАЗА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

**Гонтарь И.П.,¹ Емельянова О.И.,¹ Русанова О.А.,¹
Емельянов Н.И.²**

¹ФГБНУ «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 является усовершенствование иммунологической диагностики системной склеродермии с помощью иммобилизованных форм коллагена I,II,III типов и эластина и эластазы.

Методы. АТ к коллагенам I,II,III типам и эластину и эластазе определяли в сыворотке крови больных методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA-тест) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС). Под нашим наблюдением находились 30 практически здоровых лиц- доноров станции переливания крови МУЗ ГКБ № 25, г. Волгоград и 61 больной с системной склеродермией с достоверным диагнозом ССД, поставленным на основании критериев ACR (2013 ELUAR).

Результаты. При исследовании сывороток крови 61 больного ССД на наличие специфических АТ к коллагену I, II, III типов было выявлено, что у больных уже с I степенью активности при поступлении в стационар содержание АТ к данным антигенам превышало нормальные показатели ($p < 0.05$). При II и III степени наблюдалось отчетливое повышение уровней АТ ко всем изоформам коллагена. При исследовании сывороток крови больных ССД на наличие специфических АТ к эластину и эластазе была выявлена тенденция нарастания их по мере прогрессирования активности заболевания.

Таким образом, исследование уровня антител к эластину и эластазе, а также к коллагенам I, II, III типов в сыворотке больных ССД иммуноферментным методом с использованием иммобилизованной формы магнитоуправляемого сорбента позволит улучшить диагностику этого заболевания, а также углубить знания о патогенезе ССД.

Ключевые слова: коллаген, эластин, эластаза, системная склеродермия.

DISORDER OF IMMUNOPATHOGENESIS OF MAIN COLLAGEN TYPES AND ELASTIN ELASTASE SYSTEM IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Gontar I.P.¹, Emelyanova O.I.¹, Rusanova O.A.,¹ Emelyanov N.I.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 this study is to improve immunodiagnostics of systemic scleroderma using immobilized collagen type I, II, III, and elastin and elastase. Methods. Antibodies to collagen type I, II, III and to elastase and elastin were determined in patients' blood serum by indirect immune enzyme method (ELISA test) using immobilized magnetic sorbents. We observed 30 apparently healthy individuals, donors at the blood transfusion centre at Municipal Clinical Hospital 25, Volgograd, and 61 patients with systemic scleroderma and verified diagnosis of systemic scleroderma made on the basis of ACR criteria (2013 ELUAR). Results. Studying blood serum from 61 patients with systemic scleroderma for specific antibodies to collagen type I, II, III we established that upon admission to hospital patients with even stage I of disease activity showed antibody content exceeding normal values ($p < 0.05$). At stage II and III we noted a clear increase in antibodies to all collagen isoforms. Thus, studying the content of antibodies to elastin and elastase, as well as collagen type I, II III in blood serum of patients with systemic scleroderma using immobilized magnetocontrollable sorbents permits a better diagnosis of this condition, as well as giving a better understanding of systemic scleroderma pathogenesis.

Keywords: Collagen, elastin, elastase, systemic scleroderma.

Введение/цель

ССД с самого начала своего развития приобретает черты аутоиммунного заболевания, при котором самоподдержание без экзогенных антигенов является доминирующим фактором патогенеза. С иммунными реакциями на коллаген I, II, III типов, эластин и эластазу связаны начальные проявления ССД, такие, как поражение кожи, суставов, синдром Рейно, и вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов – легких, сердца, почек [1,2]. Эластин, белок из группы склеропротеинов, составляет основную массу эластичных волокон соединительной ткани. Эластин трудно поддается расщеплению протеолитическими ферментами; его деградация, главным образом, происходит под влиянием фермента эластазы.

Эластаза, фермент класса гидролаз, вырабатываемый поджелудочной железой животных и человека; катализирует расщепление пептидных связей в белках. Она особенно активна в отношении эластина. Выделяется в форме неактивной проэластазы, которая под действием фермента трипсина превращается в эластазу. Уровень аутоантител к эластазе и эластину определяется состоянием здоровья. Следствием гуморального иммунологического ответа на пептиды эластина может стать повреждение ткани с последующей деградацией эластических волокон [4].

Свойственные болезни индуративные изменения кожи и висцерофиброзы обусловлены также значительным нарушением биосинтеза коллагена. Появление иммунологически активных форм коллагена, каскад иммунных и аутоиммунных нарушений с повреждением клеточных структур и микроциркуляторного русла является основой генерализации процесса при ССД. Патологической перестройке в первую очередь подвергаются I, II, III типы коллагена в связи с наибольшим их распространением в органах и тканях. Иммунные реакции на эти изоформы коллагена играют ведущую роль в самопрогрессирующем течении склеродермического процесса. С ними связаны начальные проявления системной склеродермии, такие, как поражение кожи, суставов, синдром Рейно, и вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов – легкие, сердце, почек.

Вот почему, иммунологическим методам придается большое значение в диагностике этого заболевания. Однако даже с использованием современных методов не всегда удастся выявить минимальную динамику иммунологических показателей, а значит четко определить начало заболевания и прогнозировать поражение внутренних органов и систем. В связи с чем, нами были разработаны и апробированы иммобилизованные гранулированные антигенные препараты (ИГАП) с магнитными свойствами, полученные методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота [3].

Применение же иммобилизованных гранулированных антигенных препаратов с магнитными свойствами позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность иммуноанализа. Этот унифицированный способ получения полиакриламидных гранул дает возможность качественно и количественно увеличить сорбционную емкость препаратов для всех наших антигенов. Применяемый метод эмульсионной полимеризации

позволяет фиксировать водорастворимые антигены в пространственной решетке путем «механического» включения без образования ковалентных связей, что сохраняет антигены в максимально нативном состоянии.

Таким образом, иммобилизация биологически активных веществ, происходит в поверхностном слое двойной гранулы. Что позволяет создать высокую концентрацию антигена именно в реакционноактивной зоне и повысить чувствительность методов иммуноанализа в несколько раз.

На основе таких ИГАП с магнитными свойствами были разработаны условия постановки и проведения иммуноферментного анализа определения специфических антител (АТ) к коллагенам I, II, III и эластину и эластазе у больных ССД.

Цель: усовершенствование иммунологической диагностики системной склеродермии с помощью иммобилизованных форм коллагена I,II,III типов и эластина и эластазы.

Материал и методы

АТ к коллагенам I,II,III типам и эластину и эластазе определяли в сыворотке крови больных методом непрямого иммуноферментного анализа (ELISA-тест) с использованием иммобилизованных магнитосорбентов (МС) (Гонтарь И.П. с соавт..2006). МС представляли собой полиакриламидные гранулы размером от 10 до 100 микрон, содержащие магнитный материал и коллагены, эластин и эластаза в качестве антигена. Результаты иммуноферментного определения АТ к коллагенам I, II, III, а также к эластину и эластазе выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.). Положительными считались результаты, превышающие на два стандартных отклонения показатели, полученные при обследовании здоровых лиц. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA» 6.0, «Биостатистика», «SPSS 12.0».

Под нашим наблюдением находились 30 практически здоровых лиц-доноров станции переливания крови МУЗ ГКБ № 25, г. Волгоград и 61 больной с системной склеродермией с достоверным диагнозом ССД, поставленным на основании критериев ACR (2013 ELUAR).

Результаты/обсуждение

При исследовании сывороток крови 61 больного ССД на наличие специфических АТ к коллагену I, II, III типов было выявлено, что у больных

уже с I степенью активности при поступлении в стационар содержание АТ к данным антигенам превышало нормальные показатели ($p<0.05$). При II и III степени наблюдалось отчетливое повышение уровней АТ ко всем изоформам коллагена. В ходе лечения отмечалось снижение уровней АТ к коллагенам I, II, III типов у всех больных ССД независимо от ее степени, но даже при минимальной активности процесса нормализации показателей специфических АТ не происходило ($p<0,05$) табл.1.

Таблица 1

**Уровень АТ к коллагенам I, II, III типов у больных ССД
в зависимости от активности**

Клинический показатель	Общее число обследованных	Время обследования	I типа Число больных с повышенным уровнем АТ, %	I типа M±m	II типа Число больных с повышенным уровнем АТ, %	II типа M±m	III типа Число больных с повышенным уровнем АТ, %	III типа M±m
Здоровые лица	30			0,05±0,005		0,052±0,004		0,049±0,005
I степень активности	22	А	81,8	0,221±0,046	13,6	0,072±0,004	63,6	0,197±0,039
		Б	68,2	0,134±0,025	4,5	0,061±0,003	40,9	
II степень активности	24	А	91,7	0,431±0,055	50,0	0,128±0,008	70,8	0,235±0,048
		Б	87,5	0,306±0,034	25,0	0,074±0,001	58,3	0,138±0,030
III степень активности	15	А	100,0	1,003±0,121	73,3	0,164±0,018	86,6	0,357±0,090
		Б	100,0	0,614±0,071	46,6	0,080±0,003	86,6	0,249±0,064

А – при поступлении, Б – при выписке

При исследовании сывороток крови больных ССД на наличие специфических АТ к эластину и эластазе была выявлена тенденция нарастания их по мере прогрессирования активности заболевания (табл.2)

Таблица 2

Взаимосвязь между активностью ССД и уровнем антител
к эластину и эластазе

Контингент	Общее число наблю- дений	Частота выявле- ния анти- тел к эла- стину %	Антитела к эластину $M \pm m$	Частота выявле- ния ан- тител к эластазе %	Антитела к эластазе $M \pm m$
Здоровые	30		0,112		0,095
Больные с I степенью активно- сти	20	11(55%)	0,134±0,005	13(65%)	0,126±0,006
Больные с II степе- нью ак- тивности	34	16(47,1%)	0,157±0,006	18 (52,8%)	0,162±0,005
Больные с III степе- нью ак- тивности	7	6(85,7%)	168±0,005	6 (85,8%)	0,172±0,005

Выводы/заключение

Таким образом, у больных ССД уровень антител к эластину и эластазе была значительно выше, чем у здоровых лиц. Полученные данные еще раз подтверждают вовлечение в аутоиммунный процесс при ССД эластина, являющегося структурным компонентом соединительной ткани, и эластазы, участвующей в его обмене. Представляет интерес тот факт, что высокие уровни исследуемых АТ коррелируют с активностью заболевания, чем выше активность процесса, тем концентрация антител больше. Таким образом, исследование уровня антител к эластину и эластазе, а также к коллагенам I, II, III типов в сыворотке больных ССД иммуноферментным методом с использованием иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента позволит улучшить диагностику этого заболевания, а также углубить знания о патогенезе ССД.

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 Санкт-Петербурге 2016; 60-62.
2. Гонтарь И.П., Русанова О.А., Трофименко А.С., Емельянова О.И., Маслакова Л.А., Парамонова О.В. Влияние антител к эластину и эластазе на сердечно-сосудистую систему у больных системной склеродермией. 2017; 876.
3. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б. Левкин С.В., Сычева Г.Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул. Патент на изобретение РФ № 1582657, 1993.
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.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ К МИЕЛИНУ И БЕЛКУ S-100

Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И., Зборовская И.А.

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

Цель исследования заключалась в изучении образования антител к общему белку миеллина (ОБМ) и белку S-100 в сыворотке крови больных ревматоидным артритом.

Методы: Исследовалась сыворотка 36 практически здоровых лиц (доноров Областной станции переливания крови), 94 больных ревматоидным артритом (РА). Обследованные нами больные являлись пациентами ревматологических отделений МУЗ ГБ № 25 г. Волгограда и МУЗ ГБ № 1 г. Волжского. По степени активности больные распределились следующим образом: I степень активности выявлена у 13 пациентов; II ст. – у 51, а III ст. – у 8. ФНС I наблюдалось у 8 больных, ФНС II – у 65, а ФНС III – у 22. Антитела к ОБМ и белку S-100 в обеих группах определяли методом непрямого иммуноферментного анализа с использованием магнитосорбентов.

Результаты: повышенные уровни антител (АТ) к ОБМ выявлены у 37 (39,4%) больных РА, а АТ к белку S-100 у 11 (32,4%) больных РА. Во всех случаях исследуемый показатель коррелировал со степенью активности патологического процесса. Высокие уровни АТ к ОБМ и к белку S-100 при РА ассоциировались с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС). Снижение содержания сывороточных АТ к ОБМ и к белку S-100 в процессе лечения позволяет использовать данный показатель в качестве дополнительного критерия для оценки его эффективности.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о том, что обнаруженные закономерности поражения периферической и центральной нервной системы у больных РА с повышенными титрами АТ к ОБМ и к белку S-100 дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений.

Изучение антителообразования к ОБМ и белку S-100 расширяет имеющиеся представления о патогенезе РА и намечает направления для дальнейших научных изысканий.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, антитела, основной белок миеллина, белок S-100, иммобилизованные магнитосорбенты.

ASSOCIATION BETWEEN NEUROLOGICAL STATUS OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH SPECIFIC ANTIBODIES TO MYELIN AND S-100 PROTEIN

Gontar I.P., Rusanova O.A., Emelyanova O.I., Zborovskaya I.A.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

The purpose of the study was to examine the formation of antibodies to the total myelin protein (MBP) and protein S-100 in the serum of patients with rheumatoid arthritis.

Methods: We investigated the serum 36 healthy subjects (donors Regional Blood Transfusion Station), 94 patients with rheumatoid arthritis (RA). Surveyed patients were patients of rheumatologic department of city-hospital № 25 of Volgograd and the Municipal Hospital № 1 in the Volgograd. On the degree of activity of the patients was as follows: I the level of activity was detected in 13 patients; II Art. – At 51, and Article III. – At 8. FNS I observed in 8 patients, FNS II – at 65, while the FNS III – at 22. Antibodies against MBP and S-100 protein in both groups was determined by indirect ELISA using magnetosorbents.

Results: Increased levels of antibodies (Ab) to MBP were detected in 37 (39.4 %) patients with RA, and antibodies to protein S-100 in 11 (32.4 %) patients with RA. In all cases analyzed index correlated with the degree of activity of the pathological process. High levels of antibodies to MBP and S-100 protein in RA associated with central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS). The decrease of serum antibodies to MBP and protein S-100 in the treatment process allows the use of this index as an additional criterion for assessing its effectiveness.

Conclusion: These data suggest that the observed patterns of disorders of the peripheral and central nervous system in patients with RA with high titers of antibodies to MBP and protein S-100 make it possible to predict the clinical variant of the disease and to conduct timely correction of violations beginning. The study of antibody to MBP and protein S-100 enhanced the understanding of the pathogenesis of RA and outlines directions for further scientific research.

Keywords: rheumatoid arthritis, antibodies, myelin basic protein, protein S-100, magnetically immobilized sorbents.

Введение/цель

Цереброваскулярные осложнения наблюдаются при ревматических заболеваниях (РЗ) в среднем в 30-50% случаев. Антителообразование к антигенам нервной ткани при РЗ представляет собой малоизученную проблему. Выбор их не случаен. Белки миелиновой оболочки – основной белок (30% от общего белка миелина) и протеоли-

пидная белковая фракция (до 50%). Молекула основного белка состоит из одной цепи (170 аминокислотных остатков, последовательность установлена). Роль основного белка весьма существенна. Это следует из наблюдений над животными, у которых такой белок блокировали специфическими антителами или синтетическим октапептидом с совпадающей последовательностью амнокислот (в положении от 114 по 121). Блокада вызывает воспалительный процесс в мозге, демиелинизацию и паралич конечностей (экспериментальный аллергический энцефаломиелит). Протеолипидная белковая фракция представлена группой родственных молекул (от 12,5 до 35 кДа) и связанными с ними липидами (смесь равных количеств фосфоглицеридов и цереброзидов). Основной белок и протеолипиды представляют собой интегральные компоненты миелиновой мембраны. S-100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Астроглиальные клетки – это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. При раннем определении содержания S-100 у пациентов с повреждениями мозга концентрация белка отражает степень повреждения мозга. В связи с вышеизложенным возникает вопрос, не являются ли антитела к основному белку миелина и белку S-100 одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при ревматоидном артрите [1, 2].

Цель: усовершенствование иммунодиагностики неврологического статуса у больных ревматоидным артритом с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых сорбентов на основе основного белка миелина и белка S-100.

Материал и методы

Исследовалась сыворотка 36 практически здоровых лиц (доноров Областной станции переливания крови), 94 больных РА. Обследованные нами больные являлись пациентами ревматологических отделений МУЗ ГБ № 25 г. Волгограда и МУЗ ГБ № 1 г. Волжского. I степень активности выявлена у 13 пациентов; II степень активности – у 51, а III у 8. ФНС I у 8 больных, ФНС II – у 65, а ФНС III – у 22. На 1-ом месте наблюдалась симптома-

тика со стороны периферической нервной системы. Так, мононейропатии были выявлены у 29 пациентов; полинейропатии – у 65; радикулопатии у 80; цервикокраниалгии у 51, а невралгии тройничного нерва – у 14 больных РА. Диагностированы признаки поражения центральной нервной системы: нарушение сна у 29, расстройство памяти у 58, фиксационная амнезия у 43 из 94, забывание давно прошедших событий у 14, вовлечение в патологический процесс кортиконуклеарных путей у 37, дизартрия у 22, атаксия мозжечкового генеза у 72, вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки у 14, явления дисциркуляции в бассейне позвоночных и основной артерий у 87, преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) – у 14 больных РА.

АТ к ОБМ и белку S-100 определяли иммуноферментным методом с использованием иммобилизованных магнитосорбентов [3, 4]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоровых лиц, более чем на 2 δ . Обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA FOR WINDOWS.

Результаты/обсуждение

При исследовании сывороток крови здоровых лиц уровень АТ к основному белку миелина составил $0,03 \pm 0,01$ е.о.п., белку S-100 $0,02 \pm 0,01$ е.о.п. У больных РА повышенные уровни АТ к основному белку миелина при применении ELISA-теста с использованием иммобилизованных магнитосорбентов выявлены у 37 (39,4%) пациентов; к белку S-100 – у 11 (32,4%). При этом во всех случаях исследуемые показатели коррелировали со степенью активности заболевания ($p < 0,05$). В связи с этим АТ к ОБМ и S-100 можно рассматривать как своеобразный серологический маркер РЗ и использовать их в качестве дополнительных индикаторов тяжести патологического процесса. Была установлена связь между концентрацией АТ к ОБМ, белку S-100 и некоторыми клиническими проявлениями указанных заболеваний. Так, при РА максимальные АТ к белку S-100 выявлялись у пациентов с периферическим поражением нервной системы ($p < 0,01$), а при исследовании АТ к ОБМ повышенные значения выявлялись как при поражении периферической, так и при поражении центральной нервной

системы. Данный факт подтверждает то, что антителообразование к ОБМ и S-100 может являться одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при РА.

Поражение нервной системы при РА по данным литературы и по результатам нашего исследования проявляется чаще всего в виде периферической полинейропатии. У больных развиваются парестезии, чувство жжения в области нижних и верхних конечностей, снижается тактильная и болевая чувствительность, появляются двигательные расстройства. При активном течении ревматоидного артрита иногда наблюдаются симптомы полиневрита с сильными болями в конечностях, чувствительными или двигательными нарушениями, атрофией мышц. Возможны нарушения вегетативной нервной системы, проявляющиеся гипер- или гипотермией, повышенным потоотделением, трофическими расстройствами. При РА наиболее угрожающие центральные неврологические осложнения в виде шейной миелопатии, гидроцефалии и вертебробазиллярной окклюзии с нарушением функции стволовых структур возникают в результате атлантоаксиального смещения артритически пораженного одноименного сустава, причем степень подвывиха атлантоосевых суставов более выражена у больных РА, получающих кортикостероиды. Одним из механизмов повреждения нервной системы возможно образование аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов к этим структурам. Подобные механизмы играют роль в экспериментальном энцефаломиелите. В связи с этим, нам кажется интересным изучение антителообразования к основным антигенам нервной ткани. Миелиновая оболочка – существенный элемент нервной ткани. Она окружает аксоны и дендриты периферической нервной системы, клеточные тела в нервных ганглиях, нервные волокна белого вещества центральной нервной системы.

Была установлена связь между концентрацией АТ к ОБМ, белку S-100 и некоторыми клиническими проявлениями указанного заболевания. Так, при РА максимальные АТ к ОБМ в пределах $0,150 \pm 0,005$ е.о.п., выявлялись у пациентов с периферическим поражением нервной системы (мононейропатии и невралгии тройничного нерва) и центральной нервной системы (нарушение сна, фиксационная амнезия, забывание

давно прошедших событий, дизартрия, вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки, явления дисциркуляции в бассейне позвоночных и основной артерий), а при исследовании АТ к белку S-100 повышенные значения ($0,138 \pm 0,021$ е.о.п.) выявлялись как при поражении периферической (мононейропатии, цервикокраниалгии), так и при поражении центральной нервной системы (нарушение сна, расстройство памяти, дизартрия, вовлечение лобной доли и эпилептиформные припадки, преходящие нарушения мозгового кровообращения). Данный факт подтверждает то, что антителообразование к ОБМ и S-100 может являться одним из пусковых механизмов развития неврологической симптоматики при РА. Клинико-лабораторное улучшение, отражавшее уменьшение остроты патологического процесса, в большинстве случаев сопровождалось снижением уровня исследуемых антител.

Выводы/заключение

Таким образом, в сыворотках крови значительной части больных РА методом ИФА с применением иммобилизированной формы магнитоуправляемого сорбента выявляются АТ к ОБМ и белку S-100. Уровень АТ к ОБМ и S-100 при РА коррелирует со степенью активности заболевания, что позволяет использовать его определение в качестве дополнительного критерия активности патологического процесса. Обнаруженные закономерности поражения периферической и центральной нервной системы у больных РА с повышенными титрами АТ к ОБМ и к белку S-100 дают возможность прогнозировать клинический вариант заболевания и проводить своевременную коррекцию начинающихся нарушений. Изучение антителообразования к ОБМ и белку S-100 расширяет имеющиеся представления о патогенезе РА и намечает направления для дальнейших научных изысканий.

Список литературы

1. Шилкина Н.П., Спирин Н.Н., Дряженкова И.В. Диагностика и лечение поражения нервной системы при ревматических заболеваниях. //Лечащий врач, 2009, №4, 26-29.

2. Zuliani L. et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, Vol. 83, 638-645.
3. Баранов Е.В., Парамонова О.В., Гонтарь И.П., Маслакова Л.А., Зборовская И.А. Иммунологический подход к диагностике поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом // Медицинский альманах, № 1 (25), 2013, 155-158.
4. Гонтарь И.П., Зборовский А.Б., Левкин С.В., Сычева Г.Ф. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул // Авт. Свид. На изобретение № 15882657. – 1990.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКИ, СВЯЗАННЫЕ С ДИНАМИКОЙ АНТИТЕЛ
К ТИРОКСИНУ ТРИЙОДТИРОНИНУ**

**Гонтарь И.П.¹, Русанова О.А.¹, Емельянова О.И.¹,
Парамонова О.В.²**

*¹ФГБНУ «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 явилось проведение анализа клинико-лабораторных проявлений СКВ в соответствии с наличием или отсутствием повышенного количества антител к тиреоидным гормонам тироксину (ТЗ) и трийодтиронину (Т4). Выявлено, что наиболее частыми клиническими проявлениями были: поражение кожи 28 (75,7%), суставов – 33 (89,1%), сердечно-сосудистой системы – 34 (91,9%), нервной системы – 12 (32,4%), глаз -11 (29,7%). Наличие васкулита и полисерозитов отмечалось у 11 человек (29,7%), анемии – у 10 (27,0%), лейкопении – у 12 (32,4%), синдрома Рейно – у 16 (43,2%). АНФ выявлялся у 19 (51,3%), антитела к нДНК – у 37 (89,1%) пациентов. Однако статистически значимое различие с негативной по антителам группой больных СКВ ($p < 0,05$) было отмечено лишь при наличии поражения кожи, сосудов, суставов и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антитела, тироксин, трийодтиронин.

**CLINICAL FEATURES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
ASSOCIATED WITH CHANGES IN ANTIBODIES TO THYROXINE
AND TRIIODOTHYRONINE**

Gontar I.P.¹, Rusanova O.A.¹, Emelyanova O.I.¹, 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*

Research objective was carrying out the analysis of kliniko-laboratory manifestations of hard currency according to existence or absence of the increased quantity of antibodies to tireoidny hor-

mones a tiroksine (T3) and a triyodtironine (T4). It is revealed that the most frequent clinical manifestations were: damage of skin 28 (75,7%), joints – 33 (89,1%), cardiovascular system – 34 (91,9%), nervous system – 12 (32,4%), an eye-11 (29,7%). Existence of a vaskulit and poliserozit was noted at 11 people (29,7%), anemia – at 10 (27,0%), leykopeniya – u12 (32,4%), Reynaud's syndrome – at 16(43,2%). ANF came to light at 19(51,3%), antibodies to NDNK – at 37(89,1%) patients. However statistically significant distinction with negative group of sick hard currencies on antibodies ($p<0,05$) was noted only in the presence of damage of skin, vessels, joints and cardiovascular system.

Keywords: system red wolf cub, antibody, thyroxine, triiodothyronine.

Введение/цель

Системная красная волчанка (СКВ) – системное заболевание, характеризующееся полиорганной патологией. Одной из систем, поражающихся при СКВ, является эндокринная, и в частности – щитовидная железа. Так как СКВ является полисистемным аутоиммунным заболеванием, при котором может поражаться любой орган – мишень, некоторые авторы выдвигают гипотезу о том, что сочетанная ауто тиреоидная патология может являться следствием антитиреоидной активности какой – либо группы антител, продуцируемых при СКВ [4,5,6]. Не исключено, что ауто тиреоидная патология – результат иммунного повреждения щитовидной железы при СКВ, сопровождающегося отложением иммунных комплексов [5]. Имеющиеся в литературе сведения по изучению аутоантител к гормонам щитовидной железы тироксину и трийодтирону (T3 и T4) при СКВ разрознены и не систематизированы. При этом следует отметить, что патологическое действие подобных антител до конца не определено. Кроме того, патология щитовидной железы в свою очередь может вызывать симптомы, сходные с симптоматикой СКВ, поскольку, оба этих заболевания поражают преимущественно женщин в однотипных возрастных группах.

Цель: проведение анализа клинико-лабораторных проявлений СКВ в соответствии с наличием или отсутствием повышенного количества антител к T₃ и T₄.

Материал и методы

Обследовано 65 больных СКВ. Обследованные нами больные являлись пациентами ревматологических отделений ГУЗ «ГКБСМП №25» г. Волгограда и ГУЗ «ГБ № 1» г. Волжского в период с января 2011 г. по январь 2014 г. Диагноз СКВ ставился на основании тщательного клинико-лабораторного обследования больных и верифицировался по критериям

американского общества ревматологов 1982 г., пересмотренным в 1997 году [3,7]. Критерии включения в исследование: возраст – старше 18 лет, наличие информированного согласия, достоверно подтвержденный диагноз СКВ, согласно системе диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации [3]. Активность патологического процесса оценивали с помощью шкалы SLAM. Среднее значение индекса SLAM у больных СКВ составило $10,2 \pm 6,7$ (диапазон значений от 2 до 28). В исследование не включались: больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими активного лечения (сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая сердечная недостаточность 3, 4 функционального класса, хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии, дыхательная недостаточность 2, 3 степени, злокачественные опухоли, беременные женщины, лица с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией в анамнезе, лица, страдающие алкоголизмом и психическими расстройствами).

Средний возраст пациентов составил $52,2 \pm 5,1$ лет. Средняя продолжительность заболеваний составила $3,82 \pm 3,21$ лет. Антитела к тироксину Т3 и трийодтирону Т4 определялись иммуноферментным методом при фиксации антигена в магнитоуправляемых сорбентах по методу Гонтаря, 2001г. [1,2]. Полученные значения выражали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении величин экстинкции, найденных для здоровых лиц, более чем на 2σ , что соответствует более 0,1 е.о.п.

Обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA FOR WINDOWS.

Результаты/обсуждение

В группе пациентов, положительных по антителам (37 человек), наиболее частыми клиническими проявлениями были: поражение кожи 28 (75,7%), суставов – 33 (89,1%), сердечно-сосудистой системы – 34 (91,9%), нервной системы – 12 (32,4%), глаз -11 (29,7%). Наличие васкулита и полисерозитов отмечалось у 11 человек (29,7%), анемии – у 10 (27,0%), лейкопении – у 12 (32,4%), синдрома Рейно – у 16 (43,2%). Антиядерный фактор выявлялся у 19 (51,3%), антитела к нативной ДНК – у 37 (89,1%) пациентов. В таблице 1 представлены описательные характеристики групп больных СКВ, имеющих различные клинические признаки заболевания, с указани-

ем уровня значимости различия с группами больных СКВ без соответствующего проявления.

Таблица 1

Различия спектра поражения отдельных органов в зависимости от наличия анти тиреоидных антител у больных СКВ

Орган (система) или клинический признак	Частота поражения органа, n (%)		Уровень значимости, р*
	При наличии анти тиреоид- ных АТ	При отсутствии анти тиреоид- ных АТ	
Кожа	28(75,7%)	14(60,8%)	0,018
Суставы	33(89,1%)	35(65,2%)	0,021
Васкулит	11(29,7%)	2(8,6%)	0,001
Серозные оболочки	11(29,7%)	6(26,0%)	0,062
Легкие	9(24,2%)	2(8,6%)	0,057
Эндокард и миокард	34(91,9%)	10(43,4%)	0,047
Нервная система	12(32,4%)	5(21,7%)	0,060
Почки	10(27,0%)	7(30,4%)	0,068
Анемия	10(27,0%)	6(26,0%)	0,074
Лейкопения	12(32,4%)	7(30,4%)	0,063
Тромбоцитопения	6(16,2%)	4(17,3%)	0,063
Антифосфолипидный синдром	5(13,5%)	4(17,3%)	0,058
Синдром Рейно	16(43,2%)	10(43,5%)	0,072
Синдром Шегрена	3(8,1%)	1(4,3%)	0,059
Гепатомегалия	7(18,9%)	2(8,7%)	0,065
Антинуклеарные антитела	19(51,3%)	13(56,5%)	0,071
Антитела к нДНК	37(89,1%)	20(86,9%)	0,055
*- Парный критерий Стьюдента			

Выводы/заключение

Таким образом, выявляется значительное повышение концентрации антител к тиреоидным гормонам у пациентов с кожными проявлениями СКВ, суставным синдромом и высоким кардиоваскулярным риском. Полученные данные позволяют рекомендовать исследование антител к Т3 и Т4

всем пациентам с поражением кардиоваскулярной системы на фоне СКВ, для исключения/подтверждения патологии щитовидной железы.

Список литературы

1. Гонтарь И.П. Иммобилизированные гранулированные антигенные препараты с магнитными свойствами в диагностике и лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии (клинико-экспериментальное исследование): дис. д-ра мед.наук. – Волгоград. 2006. – 413 с.
2. Парамонова О.В. Клинико-диагностическое значение определения антител к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом в сочетании с поражением щитовидной железы при помощи магнитоуправляемых иммуносорбентов: дис. ...канд. мед.наук – Волгоград. 2008. – 201 с.
3. Ревматология: национальное руководство /Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой.–М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010. – 720 с.
4. Серебряков В. Г. Аутоиммунная патология щитовидной железы при РА и СКВ //Ревматология.– 1991.– №1. –С.30-33.
5. Davidson A. Autoimmune disease /A. Davidson, N. Diamond // New F-iigl Med.– 2001. Vol. 345. – P 340-350.
6. Vratsanos G. Systemic lupus erythematosus / G. Vratsanos, I. Kang, J. Craft // Samter's Immunologic Diseases. – 6th ed.: In 2 vol. Vol. 2 / Ed. by K.F. Austen, M.M. Franc, J.P. Atkinson, H. Cantor. – Philadelphia etc.: Lippincott Williams&Wilkins, 2001. – P.475-495.
7. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / M.C. Hochberg and al.// Arthritis Rheum. – 1997. – Vol.40. – P.1728.

УДК 616.72-002.77-085.8

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ МЕТОДОМ СТРУКТУРНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Грехов Р.А.¹, Александрова Н.В.¹, Левкина М.В.²

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

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

Показано значительное преимущество включения структурно-резонансной электромагнитной терапии в комплексное лечение больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, структурно-резонансная электромагнитная терапия.

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS BY METHOD OF STRUCTURAL-RESONANCE THERAPY FROM THE POINT OF QUALITY OF LIFE INCREASING

Grekhov R.A.¹, Aleksandrova N.V.¹, Levkina M.V.²

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

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

Comparative research has shown appreciable advantage of structural-resonance electromagnetic therapy inclusion in the complex treatment of patients with rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, structurally resonant electromagnetic therapy.

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА), распространенное ревматическое заболевание, достаточно тяжело поддается терапии и, несмотря на введение в ревматологическую практику генно-инженерных препаратов, эффективность лечения до сих пор оставляет желать лучшего. Поэтому целью терапии заявлено не выздоровление, а всего лишь достижение и поддержание ремиссии, а также улучшение качества жизни (КЖ) больного [1].

В то же время, кардинальное улучшение прогноза заболевания зависит не только от применения инновационных и дорогостоящих лекарственных препаратов, но в большой степени от совершенствования традиционных подходов и стратегии лечения заболевания в целом [2]. Согласно выводам Д.Е.Каратеева (2015), наиболее существенными принципами стратегии Treat To Target (T2T) для ревматологов является нацеленность на сохранение качества жизни и социальной активности пациента и активное участие пациента в процессе лечения [3]. По мере развития заболевания больной РА быстро оказывается в трудном и непредсказуемом положении, когда ситуация неопределённости и ожидания сочетается с дефицитом информации и непрогнозируемым исходом [4].

Поэтому у большинства пациентов с РА, как и у больных другими хроническими заболеваниями, которые требуют длительного, многолетнего лечения, одной из наиболее существенных проблем является низкая приверженность к медикаментозной терапии [5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, недостаточная приверженность лечению является «проблемой огромной значимости», при этом показано, что «приверженность долгосрочной терапии при многих хронических заболеваниях колеблется в пределах 50%» [6]. Очень часто неэффективность лечения является следствием низкого комплаенса и пассивности больных в практической реализации фармакотерапевтических стратегий.

Наверно, поэтому во всем мире стал проявляться интерес к методам лечения, которые направлены на активизацию внутренних резервов организма. Многие больные, помимо средств официальной медицины, обращаются к САМ – «Complementary and Alternative Medicine». В РФ эта сфера обычно называется нетрадиционной медициной, под которой понимают применение методов лечения, эффективность и безопасность которых пока не была научно доказана. Нетрадиционную медицину называют альтернативной, если она применяется вместо официальной медицины, а если её методы используются совместно общепринятыми, конвенциональными, то такую практику называют комплементарной медициной.

Интерес к использованию комплементарной терапии сильно возрос, начиная с 1970-х годов, когда отмечался бурный рост технизации медицины, её узкая специализация, и стало заметно отсутствие целостного, холистического подхода к больному. Одним из нефармакологических методов,

направленных на восстановление гомеостаза в организме больного человека, является структурно-резонансная электромагнитная терапия (СРЭМТ), этот перспективный метод лечения и медицинской реабилитации основан на коррекции функционального состояния и повышении резервных и адаптивных возможностей организма.

Метод был разработан отечественными исследователями (О.П.Кузовлев, И.Л.Блинков, Л.В.Хазина, 1997), аппараты для его реализации производятся российскими фирмами – для общего системного воздействия низкоинтенсивным электромагнитным полем (ЭМП) используется аппарат «Рематерп» [7].

Физические методы воздействия издавна применяются в медицине, и физиотерапия является эффективной и наименее агрессивной лечебной методикой. В основе метода лежит воздействие на организм переменным ЭМП, параметры которого соответствуют эндогенным биоритмам здорового человека и являются резонансными, когда воздействие электромагнитным излучением сверхнизкой интенсивности усиливает терапевтический эффект благодаря синхронизации ритмов лечебного фактора и соответствующей функциональной системы.

В практической медицине широко используются биотропные свойства ЭМП. Лечебные эффекты низкочастотной магнитотерапии: противовоспалительный, трофический, вазоактивный, противоотечный, обезболивающий, регенеративный, иммунокорректирующий – в полной мере свойственны и СРЭМТ.

Цель работы – изучить профиль КЖ у больных с РА, а также его изменения в зависимости от клинических параметров заболевания в процессе применения СРЭМТ.

Материал и методы

С помощью стандартизированного теста «SF-36» были обследованы 87 больных РА, у которых прицельно изучалось КЖ в зависимости от клинических параметров заболевания в динамике параллельно с проведением курса лечения с использованием СРЭМТ [8, 9, 10]. Мы использовали аппарат «Рематерп», который был разработан ГУП МОКБ "МАРС" (г. Москва), сертифицирован и внесен в Государственный реестр медицинских изделий Российской Федерации. Назначение процедур СРЭМТ определялась принципом строгой индивидуализации, с учетом стадии заболевания, наличия вторичного синовита, коморбидности. В среднем для достижения клини-

ческого улучшения курс СРЭМТ состоял из 12 – 14 ежедневных процедур длительностью по 43 минуты.

Пациенты обследовались дважды: при поступлении в стационар и перед выпиской, в период начавшейся клинической ремиссии. Согласно предварительно определенным задачам, больные РА были разделены на две группы методом случайного подбора: основную (n = 44), пациенты которой получали помимо традиционного лечения курс СРЭМТ и контрольную (n = 43).

Диагноз РА ставился после тщательного клинико-лабораторного обследования больных согласно диагностическим критериям Американской Ревматологической Ассоциации (ARA). Для оценки эффективности проводимой терапии использовались критерии Европейской противоревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR). ACR 20, ACR 50, ACR 70 указывают соответственно на 20%, 50% и 70% улучшения перечисленных по крайней мере 5 из 7 показателей (улучшение первых 2 является обязательным).

Обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета “STATISTICA 6.0” для Windows.

Результаты/обсуждение

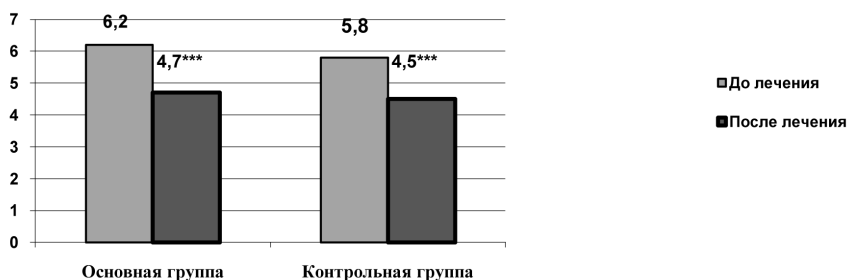
Результаты нашей оценки эффективности лечения в обеих группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Оценка эффективности лечения с помощью критерия ACR

Оцениваемый параметр	Основная группа (n=76)	Контрольная группа (n=40)	Достоверность (χ^2, p)
ACR 20	54 (67,5%)	18 (45%)	$\chi^2 = 4,72$, p=0,03
ACR 50	14 (17,5%)	7 (17,5%)	$\chi^2 = 0,06$, p=0,79
ACR 70	–	–	–

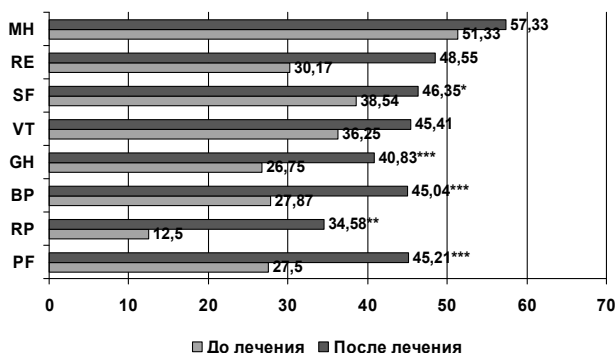
На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что эффективность терапии по критериям ACR 20 в основной группе была достоверно более высокой, чем в контрольной группе. В то же время у пациентов обеих групп достоверно изменялся DAS 28 (при $p < 0,001$), но в основной группе эти изменения соответствовали 1,5 баллам, а в контрольной – 1,3, что соответствует умеренному эффекту от проводимой терапии.



Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Рисунок 1. Оценка эффективности лечения с помощью критерия DAS 28.

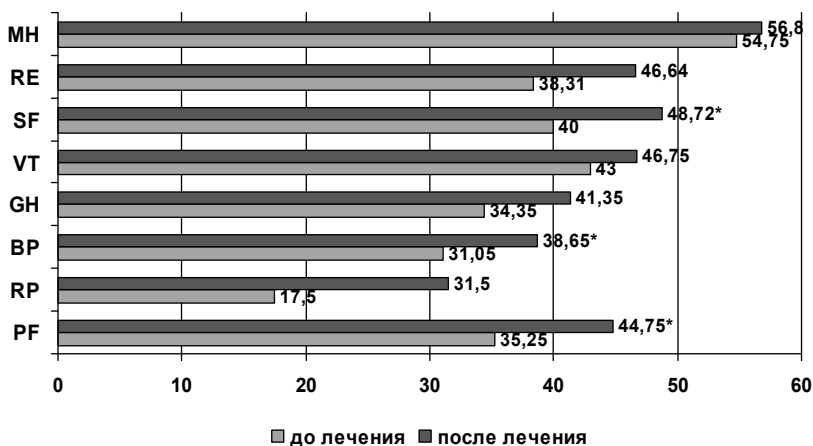
Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что результаты лечения были существенно лучшими в основной группе больных РА. Динамика показателей качества жизни у пациентов обеих групп до и после лечения представлена на рисунках 2 и 3.



Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – соматическая боль, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Рисунок 2. Показатели качества жизни больных РА основной группы до и после лечения

Наиболее низкие показатели КЖ были характерны для больных РА до начала лечения, причем в большей степени страдало физическое и ролевое физическое функционирование, а также показатели соматической боли и ролевое эмоциональное функционирование. Курс проведенной комбинированной терапии с применением СРЭМТ оказал положительное влияние на основные параметры КЖ больных. У больных основной группы достоверно повысились показатели, отражающие физическую составляющую здоровья – физическое функционирование ($p < 0,001$), ролевое физическое функционирование ($p < 0,01$) и соматическая боль ($p < 0,001$), а также общее самочувствие ($p < 0,001$), социальное ($p < 0,05$) и ролевое эмоциональное функционирование ($p < 0,01$). Для пациентов контрольной группы характерно повышение показателей всех шкал физического и психического здоровья (рисунок 3), однако достоверно ($p < 0,05$) изменились только параметры физического функционирования, соматической боли и социального функционирования.



Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – соматическая боль, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Рисунок 3. Показатели качества жизни больных РА контрольной группы до и после лечения

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов основной группы произошло достоверное улучшение показателей физического и психологического здоровья, в то время как в группе больных, получавших конвенциональную терапию, достоверны изменения меньшего количества показателей.

Следует обратить особое внимание на показатели ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, которые изменились более чем на 40%. Это говорит о том, что на фоне применения СРЭМТ у больных РА значительно улучшилось эмоциональное состояние и состояние физического здоровья при выполнении ежедневных и рабочих обязанностей, что также подтверждает данные о высокой эффективности СРЭМТ.

Выводы/заключение

Результаты оценки эффективности лечения в обеих группах больных совместно с изучением КЖ пациентов показали, что в основной группе результаты лечения были достоверно более высокими, что свидетельствует о высокой эффективности применения СРЭМТ при РА, а оценка КЖ является надежным методом оценки эффективности терапии.

Список литературы

1. Орлова Е.В. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (TreattoTarget): российская версия международных рекомендаций для пациентов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №3. – С. 246-255.
2. Махмудов Х.Р., Саидов Ё.У. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2015. – №4. – С. 126-132.
3. Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 84-92.
4. Рябицева Л.Ф. Изучение приверженности лечению больных хроническими заболеваниями на модели ревматоидного артрита: дисс. ... канд. мед.наук. – Екатеринбург, 2009. – 117 С.
5. Торопцова Н.В. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом // Российский медицинский журнал. – 2014. – №7. – С. 491-494.

6. World health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action. – Geneva: WHO. – 2003.
7. Хазина Л.В. Теоретические и практические основы структурно-резонансной терапии // Медицина и высокие технологии. – 2015. – № 2. – С. 32-38.
8. Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.М. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 2. – С. 72–81.
9. Эрдес Ш. Вопросник SF-36 и его использование при ревматоидном артрите // Научно–практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 47–51.
10. Сизова Л.В. Оценка качества жизни в современной медицине // Научно–практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 38–46.

ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ НА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Грехов Р.А.¹, Бондаренко Е.А.², Александров А.В.¹

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

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

Показано положительное влияние метода биологической обратной связи на микроциркуляторные нарушения у больных системной склеродермией.

Ключевые слова: системная склеродермия, биологическая обратная связь.

IMPACT OF BIOFEEDBACK ON MICROCIRCULATION DISORDERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

Grekhov R.A.¹, Bondarenko E.A.², Aleksandrov A.V.¹

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

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

The positive effect of the biofeedback on microcirculatory disorders in patients with systemic sclerosis is shown.

Key words: systemic sclerosis, neurofeedback.

Введение/цель

Одной из мишеней иммунного воспаления при системной склеродермии (ССД) является микроциркуляторное русло, поражение которого приводит к нарушению сосудистого тонуса и кровообращения в пораженных органах [1]. Результатом этого патогенетического механизма является синдром Рейно – облигатный клинический признак ССД, для которого

характерны вазоспастические кризы (побеление или цианоз, и онемение кистей рук), которые возникают спонтанно или при воздействии холода или эмоционального стресса. Причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие факторы служит дефект центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса [2].

Постоянная ишемизация и нарушение трофики тканей при ССД может привести к развитию изъязвлений и некрозов, вплоть до гангрены, а также остеолиза ногтевых фаланг пациентов [3].

Сосудистая фармакотерапия занимает одно из ведущих мест в комплексном лечении ССД и включает широкий спектр вазоактивных препаратов: вазодилататоры, дезагреганты, ангиопротекторы, простаноиды [4]. Однако, несмотря на разнообразие лекарственных средств, склеродермическая ангиопатия не всегда поддается лечению и терапия синдрома Рейно с учетом его прогрессирующего характера и сложного патогенеза остается трудной задачей практической ревматологии.

Большое значение в ревматологии приобретают методы диагностики, позволяющие уточнить характер микроангиопатии на ранних стадиях болезни и его динамику в процессе лечения. Капилляроскопия ногтевого ложа является наиболее доступным методом исследования морфологии капилляров благодаря неинвазивности [5].

В настоящее время в систему здравоохранения активно внедряется метод биологической обратной связи (БОС) как дополнительный немедикаментозный метод лечения.

Метод БОС терапии основан на принципе целесообразного саморегулирования произвольных функций организма с использованием систем внешней обратной связи. Метод был разработан в рамках направления бихевиоральной терапии и в настоящее время успешно применяется, например, при лечении пограничных состояний и психосоматических заболеваний в сочетании с другими медицинскими и психотерапевтическими методами, в том числе и в ревматологической практике [6].

Поскольку нарушения микроциркуляции являются одними из важнейших клинических симптомов ССД, мы сочли необходимым оценить клиническую эффективность метода БОС в комплексном лечении больных ССД с учетом показателей капилляроскопии ногтевого ложа.

Цель исследования: изучение эффективности комплексного лечения больных ССД с помощью метода функционального биоуправления с биологической обратной связью на основе изучения воздействия БОС на нарушения микроциркуляции.

Материал и методы

Под наблюдением находились 90 пациентов с ССД. Среди обследованных больных было 95% женщин и 5% мужчин. Средний возраст больных – $37 \pm 3,5$ лет, продолжительность болезни – $13 \pm 2,8$ лет. Начальная стадия заболевания диагностирована у 25% больных, генерализованная – у 65%, терминальная – у 10%. У всех больных выявлены проявления синдрома Рейно, из них у 80% отмечалась выраженная форма синдрома. Пациенты основной группы (60 человек) получали 12 сеансов БОС, дополнительно к медикаментозному лечению. Контрольная группа (30 человек) получала аналогичное медикаментозное лечение.

Мы использовали современную аппаратуру для проведения сеансов биологической обратной связи – лечебно-реабилитационный психофизиологический комплекс «Реакор» фирмы НППФ «Медиком» (г. Таганрог).

Реабилитационные процедуры на основе биологической обратной связи проводили с использованием различных физиологических показателей – в основном показателей периферической температуры, фотоплетизмографии и электроэнцефалографии, которая является одной из разновидностей биологической обратной связи, известной под названием нейрообратной связи (neurofeedback), как наиболее изученного и эффективно-го метода лечения различных заболеваний.

Анализ эффективности метода БОС терапии проводился путем изучения динамики следующих показателей капилляроскопии сосудов ногтевого ложа и их сопоставления у больных основной и контрольной групп до и после лечения: расширение капилляров; аваскулярные поля; морфологические изменения капилляров; геморрагии; тип капилляроскопической картины.

Результаты/обсуждение

В таблице 1 представлены выявленные изменения анализируемых признаков капилляроскопической картины.

Таблица 1

**Динамика капилляроскопических показателей эффективности лечения
больных ССД основной и контрольной групп**

Анализируемые признаки	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)
Кожный счет, М±SD	22,56±10,24 14,99±9,44***	21,04±12,01 20,01±9,88
Расширение капилляров, %	51 (81,7) 36 (60) ^	24(80) 17 (56,6)
Аваскулярные поля, %	26 (43,3) 24 (40)	13 (43,3) 13 (43,3)
Морфологические изменения ка- пилляров, %	46 (76,6) 32 (53,3)^	22 (73,3) 10 (33,3)^
Геморрагии, %	25 (41,6) 10 (16,6)^	12 (40) 7 (23,3)
Активный тип капилляроскопиче- ской картины, %	20 (33,3) 18 (30)	9 (30) 9 (30)

Примечание: верхняя строка – до лечения, нижняя строка – после лечения,

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

^ – достоверные различия между показателями до и после лечения

Как видно из приведенных в таблице данных, под влиянием традиционной терапии в контрольной группе больных достоверные изменения претерпели капилляроскопические показатели морфологических изменений капилляров ($\chi^2 = 6,19$, $p = 0,013$ и $\chi^2 = 8,103$, $p = 0,004$, соответственно), в то время у больных основной группы под воздействием БОС терапии наблюдалась достоверная положительная динамика показателей расширения капилляров ($\chi^2 = 8,192$, $p = 0,004$), морфологических изменений капилляров ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,042$) и геморрагии ($\chi^2 = 7,906$, $p = 0,005$). Это свидетельствует о том, что БОС терапия оказывает позитивное воздействие на нарушения микроциркуляции.

Полученные данные по совокупности оцениваемых показателей свидетельствуют о том, что результаты лечения были существенно лучшими в основной группе больных ССД.

Выводы/заключение

Таким образом, полученные нами результаты по совокупности оцениваемых показателей свидетельствуют о том, что использование БОС терапии позволяет улучшить результаты лечения системной склеродермии. Комплексный метод лечения с использованием БОС терапии оказался более эффективным по сравнению с традиционной терапией больных ССД – проведение 12 ежедневных сеансов биологической обратной связи способствовало достоверной положительной динамике кожного счета, достоверно изменялось большее количество анализируемых признаков капилляроскопической картины.

Предполагается, что применение БОС терапии способствует уменьшению рефлекторных мышечно-тонических синдромов, улучшению микроциркуляции и периферического кровотока, а использование метода капилляроскопии помогает уточнить наличие синдрома Рейно и позволяет объективизировать критерии эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М., 2008. – С. 447-466.
2. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема // Альманах клинической медицины. – 2014. – №35. – С. 94-100.
3. Nihtyanova S., Brough G., Black C. et al. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheumatic Diseases* 2008;67:120-3.
4. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Волков А.В. Комплексная терапия сосудистых нарушений у больных системной склеродермией // Современная ревматология. – 2009. – №2. – С. 74-78.
5. Невская Т.А., Гусева Н.Г. Характеристика микроциркуляторных нарушений у больных первичным синдромом Рейно по данным видеокапилляроскопии // Научно-практическая ревматология. – 2003. – №3. – С.11-16.
6. Бондаренко Е.А., Шилова Л.Н., Грехов Р.А., Зборовская И.А. Биофункциональное управление в комплексном лечении больных анкилозирующим спондилоартритом // Доктор.ру. – 2013. – №6 (84). – С. 46-49.

УДК 616.5-004.1:616.8

**ДИНАМИКА УРОВНЯ СУБЪЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ
У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ СИСТЕМНОЙ
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСА
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ (NEUROFEEDBACK)**

Грехов Р.А.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,
Волгоград, Россия*

Показано влияние метода биологической обратной связи на изменение уровня субъективного контроля у больных системной склеродермией.

Ключевые слова: системная склеродермия, биологическая обратная связь, уровень субъективного контроля

**DYNAMICS OF SUBJECTIVE CONTROL LEVEL IN SYSTEMIC
SCLEROSIS PATIENTS AS A RESULT OF THE COURSE OF NEU-
ROFEEDBACK**

Grekhov R.A.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

The influence of the biofeedback method on the level of subjective control in patients with systemic sclerosis is shown.

Key words: systemic sclerosis, neurofeedback, locus of control level.

Введение/цель

Ревматические заболевания (РЗ) являются важной медико-социальной проблемой вследствие высокой распространенности, поражения лиц трудоспособного возраста, хронического прогрессирующего течения, развития инвалидности, значительных финансовых затрат на лечение и реабилитацию пациентов, расходов на социальное обеспечение инвалидов [1]. Одним из РЗ является системная склеродермия (ССД), для которой характерно быстрое снижение функциональных возможностей пациентов,

утрате профессиональной независимости, потере способности осуществлять важные виды ежедневной активности, существенное снижению качества жизни и сокращение ее продолжительности.

Личность больного ССД изменяется вследствие прямого влияния симптомов болезни, а также и в результате психологического переживания пациентом ситуации, в которой он оказался, что сказывается на снижении уверенности в себе и своей самооценки, неудовлетворенности вынужденным образом жизни, развитии беспокойства, тревоги, гнева и депрессии [3].

Кроме того, как показали наши исследования, для пациентов с ССД характерно снижение уровня субъективного контроля (склонность к внешнему локусу контроля) [2] – такие больные убеждены в том, что не смогут эффективно влиять на симптомы своего заболевания, поскольку причина болезни неизвестна, а ее течение и исход невозможно прогнозировать. Эти факторы плюс недостаточная эффективность лечения способствуют формированию у больного паттерна неадаптивного поведения, в частности, низкого комплаенса (несоблюдению лечебно-реабилитационного режима – отказу или избыточному потреблению медикаментов, обращению к шарлатанским методам лечения).

Такое поведение можно отнести к последствиям состояния так называемой «наученной беспомощности», которое характеризуется эмоциональным, мотивационным и познавательными недостатками адаптации к стрессорной ситуации. Мотивационные недостатки состоят в торможении произвольного поведения или пассивности. Когнитивные недостатки включают нарушение обучения новым формам ответных реакций, которые могли бы восстановить контроль над стрессорными событиями. Эмоциональные недостатки первоначально состоят в тревожности, а позднее и депрессии. По-видимому, теория «наученной беспомощности» может лежать в основе поведенческих и психологических нарушений у больных ССД и использоваться в качестве базовой модели для лучшего их понимания.

Для коррекции выявленных психологических нарушений у больных ССД целесообразно использовать методы групповой, когнитивной и биехвиоральной терапии, в частности, метод биологической обратной связи (БОС). В основе современной концепции клинического применения мето-

дов БОС лежат идеи произвольного и осмысленного волевого управления функциями при активном участии пациента для коррекции психофункциональных нарушений в соответствующей программе реабилитации. В настоящее время БОС терапия является, практически единственным научно-обоснованным методом альтернативной медицины.

Цель исследования:изучить динамику формирования уровня субъективного контроля у больных с системной склеродермией (ССД) в ходе применения комбинированной терапии с применением метода биологической обратной связи.

Материал и методы

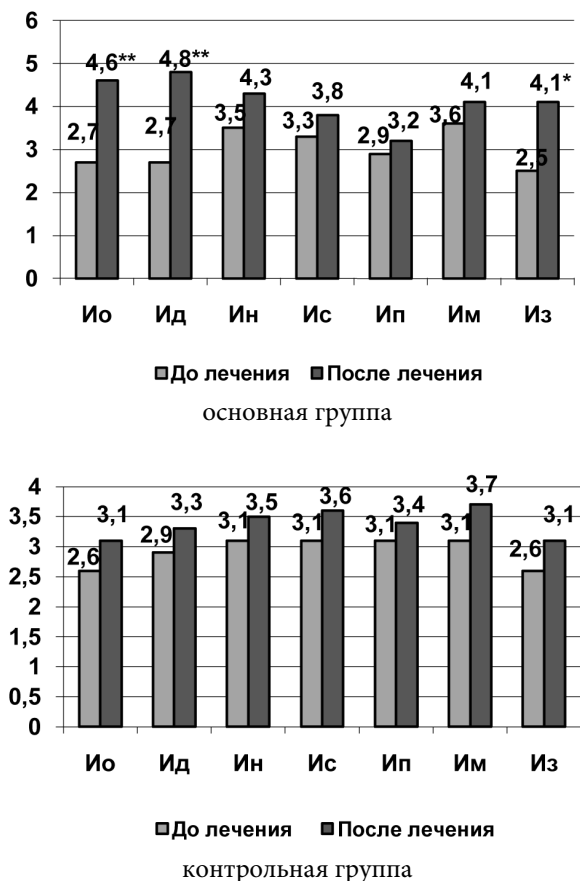
Под наблюдением находилось 90 больных с ССД, которые методом случайного подбора были разделены на две группы: основную ($n = 60$) и контрольную ($n = 30$). Средний возраст пациентов составил $54,31 \pm 12,8$ лет, а средняя продолжительность болезни – $9,71 \pm 7,9$ года ($M \pm \sigma$). Группы пациентов были сопоставимы по половому составу, возрасту и длительности заболевания. Больные ССД основной и контрольной групп получали аналогичное медикаментозное и физиотерапевтическое лечение, но пациенты основной группы дополнительно получали 12-14 процедур мультимедийного БОС тренинга. Методика осуществлялась с помощью психофизиологического реабилитационного комплекса «Реакор» производства фирмы «Медиком МТД» (г. Таганрог), сертифицированного и внесенного в Государственный реестр медицинских изделий.

Использовался тренинг на основе параметров электрической активности мозга (релаксация по электроэнцефалограмме), направленный на повышение альфа-активности головного мозга. Процедура выполнялась после однократного проведения сеанса «Топики альфа-активности» с целью определения области наибольшей выраженности альфа-ритмов. Изучение уровня субъективного контроля проводилось по методике «УСК» (Бажин Е.Ф. с соавт., 1987).

Результаты/обсуждение

Интегративная характеристика уровня субъективного контроля (УСК) представляет собой непосредственную «мишень» для воздействия метода БОС терапии. В процессе изучения характер личностно-средового взаимодействия больных ССД отличался тенденцией к экстернатности, особенно в сферах достижений, производственной сфере, а также в отно-

шении к болезни и здоровью, что предопределяло повышенную психотравматизацию больных ССД в условиях заболевания (рисунок 1).



Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Ио – шкала общей интернальности; Ид – шкала интернальности в области достижений; Ин – шкала интернальности в области неудач; Ис – шкала интернальности в семейных отношениях; Ип – шкала интернальности в производственных отношениях; Им – шкала интернальности в области межличностных отношений; Из – шкала интернальности в отношении здоровья и болезни.

Рисунок 1. Показатели УСК у больных ССД

Как видно из представленных данных, в результате проведения курса БОС тренировок показатели уровня субъективного контроля претерпели достоверные изменения по всем шкалам опросника. Применение БОС способствовало повышению интернальности (повышению показателей) больных ССД по шкалам в общей сфере, сфере достижений и отношения к заболеванию.

У пациентов, получавших традиционную терапию, динамика УСК была сходной, однако недостоверной – в контрольной группе показатели УСК также изменились, однако достоверное повышение было зарегистрировано только по шкалам общей интернальности и межличностных отношений.

Выводы/заключение

Предполагается, что применение БОС терапии способствовало уменьшению рефлекторных мышечно-тонических синдромов, улучшению микроциркуляции, мозгового и периферического кровотока, коррекции психоэмоционального состояния, мобилизации волевого потенциала и повышению самооценки пациентов. БОС терапия открывает перед пациентом возможность реализовать механизм саморегуляции. Некоторые авторы указывают, что одним из вероятных механизмов воздействия является познавательный эффект от переживания БОС, обучение навыкам самоконтроля, которого, по мнению больных, у них никогда раньше не было [4]. С помощью БОС терапии пациенты приобретают чувство контролируемости своего заболевания, строже придерживаются лечебного режима, принимают на себя ответственность за заботу о состоянии своего здоровья. Возможно, именно этот аспект приводит к более эффективным результатам терапевтического процесса, когда не столько степень изменения физиологического параметра выступает в качестве критической величины, сколько степень веры пациента в свои возможности осуществлять контроль над симптомами болезни.

В целом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности метода БОС в комплексном лечении больных ССД и его положительном влиянии как на качество жизни пациентов, так и, опосредовано, на клинико-лабораторные показатели заболевания. Данный метод лечения может быть использован в рамках трансляционной медицины – для ускорения внедрения результатов научно-медицинских исследований

в практику здравоохранения на различных уровнях, и в русле персонифицированной медицины, когда вместо существующих стандартов будут использоваться технологии индивидуальной диагностики и индивидуальные схемы лечения для каждого больного.

Таким образом, знание индивидуальных особенностей личности пациентов с ССД, связанных с уровнем и направленностью уровня субъективного контроля, оказалось полезным в случае неадекватно сформированной системы ответственности больного за состояние своего здоровья и необходимостью ее коррекции. Воздействие метода БОС терапии связано с переориентацией экстернального локуса контроля на интернальный, который выделяется как компонент личностной зрелости. С помощью БОС терапии пациенты приобретают чувство контролируемости своего заболевания, строже придерживаются лечебного режима, принимают на себя ответственность за заботу о состоянии своего здоровья.

Список литературы

1. Зборовский А.Б., Фофанова Н.А., Мозговая Е.Э. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Южном Федеральном округе: состояние и перспективы. Научно-практическая ревматология. – 2007. – №3. – С.4-7.
2. Грехов Р.А. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у ревматологических пациентов: Автореф. дис. ... докт. мед.наук. – Волгоград, 2010. – 51 С.
3. Nyphantis T.N., Tsifetaki N., Siafaka V., Voulgari P.V., Pappa C., Bai M., Palieraki K., Venetsanopoulou A., Mavreas V., Drosos A.A. The impact of psychological functioning upon systemic sclerosis patients' quality of life. Semin. Arthritis Rheum. 2007 Oct; 37(2): 81-92.
4. Яковлев Н.М. Биологическая обратная связь при лечении стресса и психосоматической патологии // Биологическая обратная связь: Сборник.– СПб, 1993. – Вып. 2, Ч. 1. – С. 3-49.

УДК 616.5-004.1:616.8

**ДИНАМИКА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ
ПОД ВЛИЯНИЕМ КУРСА БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ОБРАТНОЙ СВЯЗИ**

Грехов Р.А.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия*

Показано позитивное влияние метода биологической обратной связи на психоэмоциональное состояние больных системной склеродермией.

Ключевые слова: системная склеродермия, биологическая обратная связь, эмоциональное состояние.

**DYNAMICS OF EMOTIONAL STATUS IN SYSTEMIC SCLEROSIS
PATIENTS UNDER INFLUENCE OF BIOFEEDBACK COURSE**

Grekhov R.A.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

The positive effect of biofeedback on the emotional state of patients with systemic sclerosis is shown.

Key words: systemic sclerosis, biofeedback, emotional state.

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД) является одной из актуальных проблем не только в ревматологии, но и в ряде других областей медицины [1]. Диагностика и лечение этого системного заболевания, описанного И.С.Тургеневым еще в 1874 году в рассказе «Живые мощи» из цикла «Записки охотника», до сих пор представляет собой вызов для врача не только из-за вовлечения в патологический процесс множества органов и систем [13], но и наличия значительных психосоциальных проблем у пациентов,

которые определяют необходимость биопсихосоциального подхода к терапии. Больные ССД предъявляют жалобы на существование эмоциональных проблем, среди которых наиболее часто встречаются симптомы тревоги и депрессии. Их ранняя оценка и своевременное психотерапевтическое вмешательство могут уменьшить последствия переживаемого психологического стресса [3]. Своевременное обнаружение психосоциальных затруднений и соответствующие психологические интервенции могут способствовать обеспечению лучшей приверженности к лечению, улучшению психологического благополучия и качества жизни пациентов [2].

В связи с этим, представляется целесообразным проведение дополнительных исследований и разработка лечебных программ, которые бы способствовали более полному пониманию трудностей, испытываемых пациентами с ССД [11], а также научно-практическому обоснованию применения новых безопасных и эффективных немедикаментозных лечебно-реабилитационных технологий при ССД, направленных на повышение функциональных и адаптационных возможностей больных. Весьма перспективным в этом плане представляется использование приемов биоуправления с биологической обратной связью (БОС).

Метод БОС терапии основан на принципе саморегулирования функций организма с использованием систем внешней обратной связи. Метод был разработан в рамках бихевиоральной терапии и в настоящее время успешно применяется при лечении стрессовых расстройств и психосоматических заболеваний. БОС можно определить как процесс, в течение которого человек обучается оказывать некоторое влияние на физиологические реакции, неподвластные его произвольному контролю, и на те, которые можно регулировать, но процесс регуляции которых нарушен в результате сильного или длительного стрессового воздействия. В процессе БОС используется полиграфическая регистрация психофизиологических показателей в трансформированном, удобном для восприятия, виде. БОС состоит из нескольких фаз: измерение физиологического параметра, перевод результатов измерения в понятную форму и обратной связи – передачи полученной информации человеку, что осуществляется с помощью полиграфической аппаратуры и соответствующего программного обеспечения. Использование БОС позволяет подчинить произвольному контролю

те процессы, которые ранее считались произвольными, хотя психофизиологические механизмы воздействия сознания на протекание физиологических процессов в организме человека до сих пор не вполне ясны.

Цель работы: коррекция психоэмоционального состояния пациентов с системной склеродермией с помощью функционального биоуправления с биологической обратной связью.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 90 больных с системной склеродермией. Диагноз ССД ставился после тщательного клинико-лабораторного обследования больных в соответствии с критериями Американской Ревматологической Ассоциации (АРА) и рабочей классификацией клинических вариантов течения ССД [1]. Пациенты обследовались при поступлении в стационар и при выписке.

Критериями включения в исследование пациентов явились: устное согласие пациента; возраст от 18 до 70 лет; установленный диагноз ССД. В исследование не включались пациенты, возраст которых был менее 18 и более 70 лет; с коморбидной тяжелой соматической патологией, выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями, психическими заболеваниями, нейроинфекциями, последствиями травмы и другими органическими поражениями головного мозга.

Средний возраст пациентов составил $38,19 \pm 12,1$ лет. Средняя продолжительность болезни в исследуемой группе составила $11,2 \pm 3,4$ лет. Минимальная степень активности заболевания (I) была диагностирована у 47 человек (52,2%), средняя (II) степень – у 38 человек (42,2%) и высокая (III) степень – у 5 (5,6%) пациентов. У 39 больных (43,3%) течение заболевания установлено как хроническое (медленно прогрессирующее), у 48 (53,3%) – подострое (умеренно прогрессирующее), у 3 (3,3%) – острое (быстро прогрессирующее). Стадия начальных изменений в исследуемой группе была диагностирована у 37 пациентов (41%), стадия генерализации процесса – у 50 больных (55,5%), поздняя (терминальная) стадия – у 3 больных (3,5%). В зависимости от степени распространенности изменений кожи у 66 (73,3%) больных была диагностирована лимитированная форма ССД, у 24 (26,7%) – диффузная.

Все больные ССД, находившиеся под нашим наблюдением, получали комплексную медикаментозную терапию, включавшую антифибротные средства, противовоспалительные препараты, ангиопротекторы, иммунодепрессанты; также по показаниям применялась экстракорпоральная, локальная и симптоматическая терапия.

Исходя из поставленных задач, больные ССД методом случайного подбора были разделены на две группы: основную (n=60) и контрольную (n=30). Группы пациентов были сопоставимы по половому составу, возрасту и длительности заболевания. Больные основной группы дополнительно получали 12-14 сеансов мультимодального БОС тренинга с помощью психофизиологического реабилитационного комплекса «Реакор» производства фирмы «Медиком МТД» (г. Таганрог).

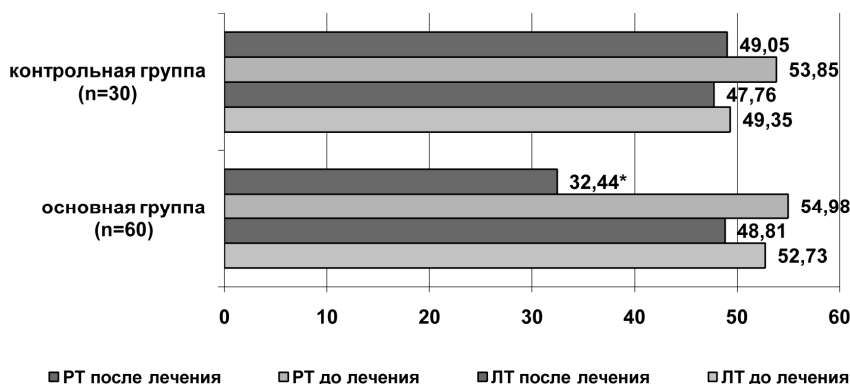
Анализ эффективности метода БОС терапии в комплексном лечении больных ССД проводился путем изучения динамики следующих клинко-психологических показателей и их сопоставления у больных основной и контрольной групп: уровни личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) (тест Спилбергера-Ханина) и депрессии (методика Бека).

Результаты/обсуждение

При изучении психологического статуса больных ССД был установлен высокий уровень личностной (52,74 балла) и реактивной (53,11 балла) тревожности. Высокая личностная тревожность проявляется в предрасположенности пациентов к тревожным реакциям, т. е. в склонности воспринимать широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на эти ситуации состоянием тревоги, интенсивность которой не соответствует объективной опасности. В поведении и адаптации это проявляется чертами неуверенности в себе, нерешительности, склонности к сомнениям и колебаниям в ситуации выбора, повышенному самоконтролю и самокритичности. Самооценка у больных занижена с тенденцией к формированию чувства вины и собственной несостоятельности. Кроме того, повышена лабильность, впечатлительность и понижена толерантность к стрессу. Высокий уровень реактивной тревожности у пациентов с ССД характеризуется ощущением внутренней напряженности, нервозности, психологического дискомфорта, беспокойства, неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией, тревожной оценкой перспективы. На фоне преимущест-

венно сниженного и неустойчивого фона настроения выявляется напряженное ожидание неприятностей, ощущение неопределенной угрозы. В поведении наблюдаются признаки суетливости, непоследовательности или психологической скованности (невротического сверхконтроля).

Динамика показателей тревожности у больных ССД основной и контрольной групп в процессе БОС терапии представлены на рисунке 1.



Примечание: * – $p < 0,001$.

Рисунок 1. Изменение показателей личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) в процессе БОС терапии у больных ССД основной и контрольной групп

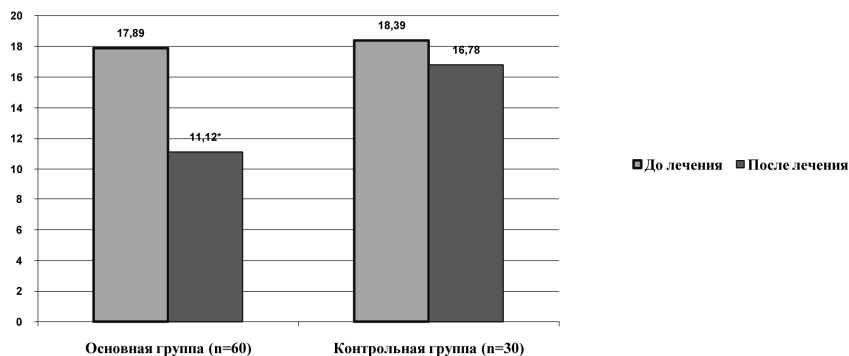
В процессе лечения выраженность реактивной тревожности снижалась, однако эта динамика была достоверной только у больных основной группы.

Изучению депрессии у соматических больных придается «исключительное социальное значение» [5]. Наличие депрессии относится к числу неблагоприятных факторов, негативно влияющих на течение и прогноз ССД, а также усложняющих процесс социально-психологической адаптации пациентов. При сочетании депрессии с ССД положение усугубляется тем, что при этом, с одной стороны, значительно ухудшается процесс диагностики, терапии и медицинского обслуживания этого

контингента, а с другой, оказывается негативное влияние на течение и прогноз заболевания.

Лечение симптомов депрессии нужно считать одним из приоритетных направлений терапии больных ССД.

В процессе лечения уровень депрессии снижался, однако эта динамика была достоверной только у больных основной группы (рисунок 2).



Примечание: * – $p < 0,01$.

Рисунок 2. Изменение показателей депрессии в процессе комбинированной терапии у больных ССД основной и контрольной групп

В процессе БОС терапии у больных основной группы произошло существенное снижение тревожно-депрессивных реакций, сопровождавшееся достоверным уменьшением оценок психологических методик Спилбергера-Ханина и Бека. Предполагается, что применение БОС способствует коррекции психоэмоционального состояния, уменьшению рефлексорных мышечно-тонических синдромов, улучшению микроциркуляции, мозгового и периферического кровотока, мобилизации волевого потенциала и повышению самооценки пациентов [4, 6, 7, 8, 9, 10]. Сеанс БОС терапии характеризуется активным и сознательным участием субъекта в процессе лечения, его стремлением к саморегуляции и самоконтролю. Некоторые авторы указывают, что механизмы терапевтического эффекта БОС терапии следует искать не только в изменениях, касающихся физиологических систем [3]. Одним из вероятных механизмов воздействия является позна-

вательный эффект от переживания БОС, обучение навыкам самоконтроля, которого, по мнению больных, у них никогда раньше не было.

Выводы/заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на позитивное влияние БОС терапии на тревожно-депрессивные нарушения у больных ССД, что может способствовать повышению эффективности комплексного лечения данного заболевания, его отдаленного прогноза и качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия / В кн.: Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 447-466.
2. Пизова Н.В., Спирин Н.Н., Рукавишников А.А. Особенности личности больных с системными ревматическими заболеваниями. // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2003. – Вып. 103, № 12. – С. 47-48.
3. Психотерапевтическая энциклопедия / Под ред. Б.Д. Карвасарского. – СПб: Питер, 1999. – 713 С.
4. Сметанкин А.А. Здоровье без лекарств. Биологическая обратная связь // Здоровье России и биологическая обратная связь. – 2002. – №2. – С. 10-37.
5. Смулевич А.Б., Козырев В.Н., Сыркин А.Л. Депрессии у соматических больных. – М., 1997. – 108 С.
6. Черникова Л.А., Комынина Е.М. Клинические, физиологические и нейропсихологические аспекты баланс-биотренинга у больных с последствиями инсульта // Биоправление-3: Теория и практика, Новосибирск. – 1998. – С. 81-87.
7. Черникова Л.А. Некрасова Е.М., Торопова Н.Т. Применение БОС по ЭМГ в клинике нервных болезней // Биоправление-2: Теория и практика. – Новосибирск, ИМБК СО РАМН. – 1993. – С. 125-127.
8. Шубина О.С. Компьютерное биоправление при лечении дистимических расстройств, сочетанных с психосоматической патологией: Автореф. дисс. ... канд. мед.наук. – Москва, 1997. – 18 С.

9. Шубина О.С. Веревкин Е.Г. Психологическая динамика в процессе температурно-миографического тренинга // Биоправление в медицине и спорте: Технические средства: Материалы I Всероссийской конференции. – Омск, 1999. – С. 39-40.
10. Яковлев Н.М. Биологическая обратная связь при лечении стресса и психосоматической патологии // Биологическая обратная связь: Сборник. – СПб, 1993. – Вып. 2, Ч. 1. – С. 3-49.
11. Hyphantis T.N., Tsifetaki N., Pappa C., Voulgari P.V., Siafaka V., Bai M., Alamanos Y., Drosos A.A., Mavreas V. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. J. Psychosom. Res. 2007 Jan; 62(1): 47-56.
12. Hyphantis T.N., Tsifetaki N., Siafaka V., Voulgari P.V., Pappa C., Bai M., Palieraki K., Venetsanopoulou A., Mavreas V., Drosos A.A. The impact of psychological functioning upon systemic sclerosis patients' quality of life. Semin. Arthritis Rheum. 2007 Oct; 37(2): 81-92.
13. Ellis R.M., Moitra R., North N. Turgenev's "living relic": an early description of scleroderma? J. R. Soc. Med. 2005 Aug; 98 (8): 372-4.
14. Suarez-Almazor M.E.; Kallen M.A.; Roundtree A.K.; Mayes M. Disease and symptom burden in systemic sclerosis: a patient perspective. J. Rheumatol. 2007 Aug; 34(8): 1718-26.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СТРУКТУРНО-РЕЗОНАНСНОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

Грехов Р.А.¹, Александров А.В.¹, Черкесова Е.Г.²

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

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

В работе проведён анализ эффективности структурно-резонансной электромагнитной терапии при лечении больных ревматическими заболеваниями путём изучения динамики клинико-лабораторных показателей и их сопоставления у больных основной и контрольной групп до и после лечения. В ходе комбинированного лечения с использованием структурно-резонансной электромагнитной терапии у больных ревматическими заболеваниями отмечалось усиление анальгетического и противовоспалительного действия, улучшение функциональных возможностей пациентов.

Ключевые слова: структурно-резонансная электромагнитная терапия, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная склеродермия, остеоартроз.

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS BY METHOD OF STRUCTURAL-RESONANCE THERAPY FROM THE POINT OF QUALITY OF LIFE INCREASING

Grekhov R.A.¹, Aleksandrov A.V.¹, Cherkesova E.G.²

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

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

The efficiency of structural-resonant electromagnetic therapy in rheumatic diseases was studied. The efficiency of the treatment was estimated by analysis of clinical and laboratory indices' dynamics before and after the therapy. The increase of analgesic and anti-inflammatory effects, improvement of functional status of patients were observed during the treatment with the use of structural-resonant electromagnetic therapy.

Key words: structural-resonant electromagnetic therapy, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, osteoarthritis.

Введение/цель

Несмотря на успехи современной ревматологии, лечение ревматических заболеваний (РЗ) продолжает оставаться актуальной проблемой, что в значительной степени связано с тем, что их патогенез до сих пор недостаточно изучен. Теория первичных нарушений иммунологической реактивности, которые приводят к развитию аутоиммунного воспаления, является в настоящее время общепризнанной. В то же время другие авторы рассматривают ревматическую патологию как состояние дезадаптации, при котором влияние различных факторов экзогенной и эндогенной природы реализуется в силу генетической предрасположенности к аутоиммунному поражению соединительной ткани [1, 2, 3, 4], что требует системного подхода к планированию и проведению лечения, которое должно включать как традиционную лекарственную терапию, так и применение методов, рассчитанных на нормализацию естественных процессов регуляции гомеостаза. В этом плане весьма перспективным представляется использование структурно-резонансной электромагнитной терапии (СРЭМТ) – лечебной методики, в основе которой лежит воздействие на организм переменным электромагнитным полем (ЭМП), параметры которого соответствуют частотам спонтанной биопотенциальной активности органов и тканей здорового организма [5, 6]. Данные частоты электромагнитного сигнала позволяют входить в биологический резонанс и оказывают положительное влияние на репаративные и гомеостатические процессы в пораженных заболеванием органах и системах. Однако в зарубежной литературе сведения по использованию данного метода в ревматологической практике отсутствуют, а результаты немногочисленных отечественных исследований основаны на малом числе наблюдений.

Целью работы было изучение эффективности СРЭМТ в комплексном лечении больных РЗ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 291 больной, из них: 120 пациентов с ревматоидным артритом (РА), 77 пациентов с системной склеродермией (ССД) и 94 больных с остеоартрозом (ОА).

Для каждой нозологии были сформированы основная и контрольная группы, сопоставимые по основным клинико-демографическим параметрам. Больные основной и контрольной групп получали курс общепринятого медикаментозного лечения стандартными фармакотерапевтическими препаратами и были сопоставимы по фактору фоновой терапии соответствующей нозологии. В основных группах пациенты получали ежедневные сеансы (СРЭМТ) на аппарате «Рематерп» в сканирующем режиме курсом 12 процедур.

Анализ эффективности лечения проводился путем изучения динамики клинико-лабораторных показателей и их сопоставления у больных основной и контрольной групп до и после лечения. При этом сравнивались не только средние величины отдельных показателей, но также определялась эффективность лечения у каждого больного индивидуально с использованием суммарной оценки.

Результаты/обсуждение

РА. Под нашим наблюдением находилось 120 больных с достоверным диагнозом РА. Среди обследованных больных было 88 женщин (73,3% больных) и 32 мужчины (26,7% больных) в возрасте от 18 до 66 лет, средний возраст составил $44,75 \pm 1,93$ года.

Для суммарной оценки эффективности лечения применялись критерии American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 и разработанный European League Against Rheumatism (EULAR) счет активности болезни Disease Activity Score 28 (DAS 28). Были получены следующие результаты (таблица 2).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что оценка эффективности терапии по критериям ACR 20 в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной.

В то же время, у пациентов обеих групп достоверно изменялся DAS 28 (при $p < 0,001$), но в основной группе эти изменения соответствовали 1,5 баллам, а в контрольной – 1,3, что соответствует умеренному эффекту от проводимой противоревматической терапии.

Таким образом, полученные данные по совокупности оцениваемых показателей свидетельствуют о том, что результаты лечения были существенно лучшими в основной группе больных РА.

ССД. Под нашим наблюдением находились 77 больных ССД. Диагноз ССД ставился после тщательного клинико-лабораторного обследования больных в соответствии с критериями Американской Ревматологической Ассоциации пересмотра 1982 года и рабочей классификацией клинических вариантов течения ССД (Н.Г.Гусева, 1993). Среди обследованных больных подавляющее большинство составляли женщины (90,9%). Средний возраст пациентов – $38,19 \pm 12,1$ лет, средняя продолжительность болезни составила $11,2 \pm 3,4$ года.

Установлено, что у больных основной группы под воздействием СРЭМТ наблюдалась достоверная положительная динамика кожного счета. В контрольной группе изменения кожного счета были аналогичными, но статистически недостоверными. Кроме того, достоверно изменялись после лечения в основной группе пациентов следующие анализируемые признаки капилляроскопической картины: расширение капилляров ($\chi^2 = 4,97$, $p = 0,026$), морфологические изменения капилляров ($\chi^2 = 0,414$, $p = 0,042$) и геморрагии ($\chi^2 = 4,354$, $p = 0,037$). Под влиянием традиционной терапии в контрольной группе больных достоверные изменения претерпел только один показатель капилляроскопии, а именно только наличие морфологически измененных капилляров ($\chi^2 = 4,49$, $p = 0,034$).

Из анализируемых признаков суставного синдрома и характеристик иммуно-воспалительного комплекса во всех трех группах отмечалось достоверное снижение показателей боли по ВАШ, СОЭ и С-реактивного протеина. В основной группе пациентов с ССД под влиянием комбинированной терапии с использованием СРЭМТ наблюдалось также достоверное изменение суставного счета и индекса припухлости. Таким образом, полученные данные по совокупности оцениваемых показателей свидетельствуют о том, что результаты лечения были существенно лучшими в основной группе больных ССД. Видимо, СРЭМТ обладает не только анальгетическим эффектом и способностью влиять на активность воспалительного процесса, но и на нарушения микроциркуляторного звена, оказывая воздействие на развитие изменений в микроциркуляторном русле различных тканей [2, 5, 6].

ОА. Обследовано 94 больных с верифицированным диагнозом ОА, 1-3 рентгенологической стадией (Kellgren), преимущественно женщин (95%) в возрасте 43-64 лет (средний возраст – 55,59±8,76 лет, средняя продолжительность заболевания – 7,2±4,3 года).

В результате проведенных исследований было установлено, что у больных основной группы наблюдалась достоверная положительная динамика ($p<0,001$; $p<0,01$) всех используемых показателей: индекса боли по ВАШ в покое (с 46,29±2,06 до 26,78±1,84) и при ходьбе (с 56,38±2,98 до 34,45±1,94), индекса Lequesne (с 12,66±0,72 до 7,74±0,46), числа припухших суставов (с 4,07±0,52 до 1,92±0,3), индекса припухлости (с 2,84±0,35 до 1,23±0,25), суставного счета (с 7,3±0,78 до 4,53±0,52) и СОЭ (с 10,82±0,86 до 6,53±0,41), СРБ (с 8,54±0,82 до 4,14±0,59), потребности в НПВП (с 95,34±5,78 до 20,50±1,05). Под влиянием традиционной терапии в контрольной группе больных достоверные изменения претерпели показатели боли по ВАШ в покое и при ходьбе, индекс Lequesne ($p<0,01$), а также СОЭ, СРБ и суточная потребность в НПВП ($p<0,05$), т.е. 5 из 9 используемых показателей.

При проведении суммарной оценки эффективности терапии у каждого больного на основании динамики обязательных клинико-лабораторных показателей под влиянием лечения было выяснено, что в основной группе больных ОА количество пациентов, у которых состояние не изменилось в результате проведенного лечения, было достоверно меньше ($\chi^2=8,165$, $p=0,004$), чем в контрольной. Полученные данные по совокупности оцениваемых параметров свидетельствуют о том, что результаты лечения были существенно лучшими в основной группе больных ОА.

Таким образом, СРЭМТ не только сопровождалась анальгетическим эффектом, но оказалась способной влиять на активность воспалительного процесса при ОА. Можно предположить, что под действием электромагнитных низкочастотных токов в подлежащих тканях происходит активация системы регуляции локального кровотока, что приводит к ослаблению мышечного тонуса, уменьшению отека в очаге воспаления и снижению компрессии болевых проводников [7, 8]. Метод СРЭМТ при его использовании в лечебном комплексе у больных ОА способен положительно влиять

на метаболические процессы, улучшать микроциркуляцию и трофико-регенераторные процессы.

Изучение результатов лечения больных данными РЗ показало, что дополнительное применение метода СРЭМТ способствовало значительному повышению эффективности комплексного лечения этих пациентов.

В ходе лечения отмечалось анальгезирующее и противовоспалительное действие, улучшение функциональных возможностей пациентов. По-видимому, под действием электромагнитных низкочастотных токов в тканях происходит активация системы регуляции локального кровотока, повышение резорбционной способности тканей, что приводит к ослаблению мышечного тонуса, усилению выделительной функции кожи и уменьшению отека в очаге воспаления.

Выводы/заключение

Таким образом, применение СРЭМТ в комплексном лечении больных РЗ способствует снижению выраженности болевого и суставного синдромов, нормализации микроциркуляции, улучшению трофических, регенераторных и метаболических процессов, и снижению частоты приема НПВП. Применение СРЭМТ у больных РЗ позволяет повысить эффективность проводимой фармакотерапии и лечебно-реабилитационных мероприятий, улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Динамика уровня антител к коллагену II типа как критерий эффективности терапии ревматоидного артрита / А.Б. Зборовский и др. // Клинич. фармакология и терапия. 1994. №1. С.29-30.
2. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма, её значение в метаболизме. Клинические аспекты. Обзор / И.А. Зборовская, М.В. Банникова // Вестн. РАМН. 1995. №6. С.53-60.
3. Насонова В.А. Медико-социальные проблемы хронических заболеваний суставов и позвоночника / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева // Тер. Арх. 2000. №5. С. 5-8.
4. Felts W. The economic impact of the rheumatic diseases in the United States / W. Felts, E. Yelin // J.Rheumatol. 1989. Bd 16. P. 867–884.

5. Аристархов В.М. Роль биохимических процессов в ответных реакциях биосистем на действие магнитного поля / В.М. Аристархов, А.А. Пирозян // Арх. патологии. 1982. Т. 44. № 12. С. 12-18.
6. Кузовлев О.П. Структурно-резонансная электромагнитная терапия – современная методика лечения и профилактики // Журн. Здравоохранение. 2003. №7. С. 179-184.
7. Gailey P.C. Cell membrane potentials induced during exposure to EMP fields / P.C. Gailey, C.E. Easterly // Electro- and Magnetobiol. 1994. Vol.13. № 2. P. 159-165.
8. Jacobson J.I. Jacobson resonance: the coupling mechanism for weak electromagnetic field bioeffects and a new way to approach magneto therapy // Panminerva Med. 1994. Vol.36. № 1. P. 34-41.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТРУКТУРНО-РЕЗОНАНСНОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Грехов Р.А.¹, Никитина Н.В.¹, Мякишев М.В.²

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

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

Под наблюдением находилось 77 больных системной склеродермией. Больные системной склеродермией путем случайного подбора были разделены на три группы, сопоставимые по половому составу, возрасту и длительности заболевания: основную группу; группу, получающую «плацебо» – воздействие, при которой имитировалось проведение процедур без подключения электрического тока; и контрольную. Исследовалась эффективность структурно-резонансной электромагнитной терапии в комплексной терапии пациентов с системной склеродермией в зависимости от течения, степени активности патологического процесса и от стадии заболевания. Полученные результаты свидетельствуют, что наибольшая эффективность применения данного метода наблюдается при хроническом течении, первой степени активности и первой стадии заболевания. Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с положительным влиянием структурно-резонансной электромагнитной терапии на нарушения микроциркуляторного звена, течение метаболических реакций, а также степень выраженности локальных воспалительных процессов, т.е. на некоторые звенья патогенеза системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия, структурно-резонансная электромагнитная терапия.

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS BY METHOD OF STRUCTURAL-RESONANCE THERAPY FROM THE POINT OF QUALITY OF LIFE INCREASING

Grekhov R.A.¹, Nikitina N.V.¹, 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

We observed 77 systemic sclerosis (SS) patients who were divided on two groups comparable on gender, age and duration of the disease: basic placebo and control. Patients of both groups received similar medicaments and physiotherapeutic treatment. Patients of basic group have being

treated by sessions of structural resonance electromagnetic therapy (SREMT) in addition. Comparative researches have shown appreciable advantage of SREMT inclusion in the complex treatment of SS patients. The greatest positive dynamics of studied indices was noted in patients with 1st degrees of SS. SREMT promotes normalization of clinical and laboratory indices of pathologic process activity, have positive influence on microcirculation disturbances in SS patients.

Key words: systemic sclerosis, structural resonance electromagnetic therapy.

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД) характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, важным звеном патогенеза которой является нарушение микроциркуляции с пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, деформацией и редукцией капиллярной сети. Именно микроциркуляторное русло является органом-мишенью и важнейшим местом реализации патологического процесса при ССД [1,2]. Продолжает оставаться актуальным поиск новых методов комплексной терапии ССД, которые позволили бы облегчить состояние больного и позитивно воздействовать на исход заболевания. Весьма перспективным в этом плане представляется использование структурно-резонансной электромагнитной терапии (СРЭМТ) – лечебной методики, в основе которой лежит воздействие на организм переменным электромагнитным полем, параметры которого соответствуют частотам спонтанной биопотенциальной активности органов и тканей здорового организма.

Цель работы явилось изучение эффективности использования СРЭМТ в комплексной терапии пациентов с ССД в зависимости от формы, течения, степени активности и стадии заболевания.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 77 больных ССД. Диагноз ССД ставился после тщательного клинико-лабораторного обследования больных в соответствии с критериями Американской Ревматологической Ассоциации пересмотра 1982 года и рабочей классификацией клинических вариантов течения ССД (Н.Г.Гусева, 1993). Пациенты обследовались при поступлении в стационар и при выписке. Средний возраст пациентов – $38,19 \pm 12,1$ лет, средняя продолжительность болезни составила $11,2 \pm 3,4$ года. По степени активности патологического процесса больные распределились следующим образом: I степень была диагностирована у 40 человек (51,9%), II сте-

пень – у 34 человек (44,2%), III степень – у 3 пациентов (3,9%). У 32 больных (41,6%) течение заболевания расценено как хроническое (медленно прогрессирующее), у 42 (54,5%) – как подострое (умеренно прогрессирующее), у 3 (3,9%) – как острое (быстро прогрессирующее). Ввиду малого количества больных с острым течением и максимальной активностью, пациенты с острым и подострым течением в дальнейшем будут рассматриваться в одной подгруппе, то же касается и пациентов со II и III степенями активности ССД. Стадия начальных изменений в исследуемой группе была диагностирована у 30 пациентов (40%), стадия генерализации процесса – у 43 больных (55,8%), поздняя (терминальная) стадия – у 4 больных (5,2%).

Критериями включения в исследование пациентов ССД явились: устное согласие пациента; возраст старше 18 лет; клинически установленный диагноз ССД, наличие 4 и более диагностических критериев ССД. Критерии исключения: возраст больных менее 18 лет и более 70 лет; наличие ожирения (индекс массы тела больше 30), нарушения сердечного ритма, наличие электростимулятора, коагулопатии, сопутствующая тяжелая соматическая патология, беременность, индивидуальная непереносимость воздействия электромагнитного поля.

Исходя из поставленных задач, больные ССД путем случайного подбора были разделены на три группы, сопоставимые по половому составу, возрасту и длительности заболевания: основную группу; группу, получающую «плацебо» – воздействия по основной методике СРЭМТ, при которой имитировалось проведение процедур без подключения электрического тока; и контрольную. Пациенты всех групп получали аналогичное медикаментозное лечение. Кроме того, больные основной группы получали дополнительно 10-12 ежедневных сеансов СРЭМТ с помощью аппарата «Рематерп» в сканирующем режиме «А» продолжительностью каждого 43 мин. "Сканирующий" режим включает в себя набор режимов воздействия, направленных на восстановление собственных частот органов и тканей. Аппарат структурно-резонансной электромагнитной терапии «Рематерп» разработан ГУП МОКБ "МАРС" (г. Москва), сертифицирован и внесен в Государственный Реестр медицинских изделий.

Клиническая оценка эффективности метода СРЭМТ проводилась с учетом динамики следующих клинико-лабораторных показателей и методик:

1. Для объективизации поражения кожи определялся кожный счет по модифицированной методике G.P.Rodnan;
2. Структурные изменения капилляров оценивали по результатам капилляроскопии ногтевого ложа: расширение капилляров, %; аваскулярные поля, %; морфологические изменения капилляров, %; геморрагии, %; тип капилляроскопической картины (активный), %.
3. Количественные параметры выраженности клинических проявлений суставного синдрома и вычисленные на основании их комбинированные суставные индексы: выраженность боли по ВАШ, суставной счет, число припухших суставов, индекс припухлости;
4. Лабораторные тесты: клинические (СОЭ), иммунологические (СРБ, ЦИК, Ат Scl-70);

Результаты/ обсуждение

Анализ эффективности метода СРЭМТ в комплексном лечении больных ССД проводился путем изучения динамики клинико-лабораторных показателей эффективности терапии и их сопоставления у больных основной, плацебо и контрольной групп. При этом сравнивались не только средние величины отдельных показателей, но также определялась эффективность лечения у каждого больного индивидуально.

Также нами была проанализирована эффективность СРЭМТ в зависимости от вариантов течения ССД. Согласно полученным результатам, анализируемые признаки кожного счета ($p < 0,001$), суставного синдрома и характеристики иммуно-воспалительного комплекса, а именно суставной счет ($p < 0,05$), число припухших суставов ($p < 0,01$), индекс припухлости ($p < 0,01$), СОЭ ($p < 0,001$), ЦИК ($p < 0,05$) и СРБ ($p < 0,001$), достоверно изменялись после проведенного лечения у пациентов с хронической формой ССД. При остром и подостром течении наблюдается достоверное снижение только следующих показателей: число припухших суставов ($p < 0,05$), индекс припухлости ($p < 0,05$), СОЭ ($p < 0,001$), и СРБ ($p < 0,01$). Характеристики ВАШ имеют достоверную положительную динамику под действием СРЭМТ в обеих группах больных склеродермией. Данные капилляроскопии достоверно изменяются только в группе пациентов с хроническим течением ССД: расширение капилляров ($\chi^2 = 5,65$ при $p = 0,016$), морфологические изменения капилляров ($\chi^2 = 4,64$ при $p = 0,031$) и геморрагии ($\chi^2 = 6,22$ при $p = 0,013$). Наличие подобных достоверных изменений анали-

зируемых признаков у больных с различными вариантами течения ССД позволяет нам сделать вывод о большей эффективности СРЭМ терапии при хроническом течении заболевания. Подобный результат можно объяснить тем, что именно медленно-прогрессирующее течение ССД отличается преобладанием сосудистой патологии.

При анализе эффективности СРЭМТ в зависимости от степени активности ССД выявлено, что кожный счет достоверно изменялся ($p < 0,001$) только при минимальной степени активности ССД. Вероятно, при умеренной и высокой степени активности ССД кожный синдром выражен значительно за счет характерного склеродермического поражения кожи и его характеристики более стабильны. Анализируемые признаки капилляроскопии претерпели достоверные изменения после проведенной комбинированной терапии также у пациентов с минимальной степенью активности патологического процесса. Различия между следующими показателями до и после лечения составили: расширение капилляров – $\chi^2 = 6,646$ при $p = 0,01$, морфологические изменения капилляров – $\chi^2 = 3,627$ при $p = 0,049$, геморрагии – $\chi^2 = 5,172$ при $p = 0,023$. Выраженность боли по ВАШ достоверно после лечения изменялась в обеих группах. Однако необходимо заметить, что при высокой степени активности значение этого показателя почти в 2,5 раза превосходило таковой при минимальной степени активности ССД. Все характеристики суставного синдрома и воспалительного эквивалента (СОЭ, ЦИК, СРБ) также достоверно изменялись при низкой степени активности. В другой группе пациентов с ССД достоверно после лечения претерпели изменения меньшее число показателей.

Данные результаты позволяют сделать вывод о том, что результаты лечения были существенно лучшими в группе больных ССД с минимальной степенью активности заболевания. Подобный результат можно объяснить тем, что, как указывается некоторыми авторами, методы СРЭМТ обладают высокой эффективностью при лечении хронических заболеваний [3,4]. Возможно, под действием электромагнитных низкочастотных токов в тканях происходит активация системы регуляции локального кровотока, повышение резорбционной способности тканей, что приводит к ослаблению мышечного тонуса, усилению выделительной функции кожи и уменьшению отека в очаге воспаления. СРЭМТ больных ССД со II и III степенями активности оказалась малоэффективной, оказывая, преимуще-

ственно, только анальгетическое воздействие, поскольку столь высокая активность патологического процесса сопровождается глубокими нарушениями иммунологической реактивности, требующими назначения гормональных и иммунодепрессивных средств, методов экстракорпоральной терапии.

При изучении динамики клинико-лабораторных показателей эффективности лечения у больных основной группы под воздействием СРЭМТ в зависимости от стадии заболевания видно, что кожный счет достоверно изменялся ($p < 0,001$) только при I стадии ССД. Анализируемые признаки капилляроскопии претерпели достоверные изменения после проведенной комбинированной терапии также у пациентов с I стадией заболевания. Различия между следующими показателями до и после лечения составили: расширение капилляров – $\chi^2 = 8,01$ при $p = 0,005$, морфологические изменения капилляров – $\chi^2 = 5,952$ при $p = 0,015$, геморрагии – $\chi^2 = 7,972$ при $p = 0,005$. Выраженность боли по ВАШ достоверно после лечения изменялась в обеих группах. Однако, необходимо отметить, что при II и III стадиях значение этого показателя почти в 2 раза превосходило таковой при I стадии ССД. Все характеристики суставного синдрома и воспалительного эквивалента (СОЭ, ЦИК, СРБ) также достоверно изменялись при I стадии. В другой группе пациентов с ССД достоверно после лечения претерпели изменения меньшее число показателей, а именно суставной счет ($p < 0,05$), показатели СОЭ ($p < 0,01$), ЦИК ($p < 0,05$) и СРБ ($p < 0,05$). Данные результаты позволяют сделать вывод о том, что результаты лечения были существенно лучшими в группе больных ССД с начальной стадией заболевания, поскольку при начальной стадии ССД имеется, как правило, только кожный, сосудистый и суставной синдромы и отсутствуют тяжелые системные поражения. Также следует отметить, что во всех случаях применения СРЭМТ у больных ССД аллергических реакций, отрицательных побочных эффектов не наблюдалось.

Выводы/заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что СРЭМТ обладает широким спектром лечебного действия при ССД, включающим позитивное воздействие на нарушения в микроциркуляторного русла, анальгетический и противовоспалительный эффекты, способствует уменьшению кожного, сосудистого, болевого синдрома. Наи-

более эффективно применение метода СРЭМТ у больных ССД с хроническим течением, I степенью активности и I стадией заболевания.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз / Гусева Н.Г. // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 1. – С. 39-45.
2. Иванова Ю. Особенности микроциркуляции у больных системной склеродермией / Иванова Ю., Меньшикова И., Маколкин В. // Врач. – 2008. – № 10. – С. 26-28.
3. Кузовлев О.П. Применение структурно-резонансной электро- и электромагнитной терапии в лечении больных, перенесших ишемический инсульт / Кузовлев О.П., Афонина Н.С. // Клиническая практика. – 2011. – № 3 (7). – С. 15-19.
4. Кузовлев О.П. Структурно-резонансная электромагнитная терапия – современная методика лечения и профилактики / О.П. Кузовлев // Журн. Здравоохранение. – 2003. – №7. – С. 179-184.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С ПОМОЩЬЮ КРИТЕРИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Грехов Р.А., Александрова Н.В., Александров А.В.

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

Проведена оценка качества жизни больных остеоартрозом с использованием опросника SF-36. Изучено влияние остеоартроза на физическое, психологическое и социальное благополучие больных. Установлено, что больные остеоартрозом по всем шкалам имеют достоверно низкие показатели качества жизни, чем в контрольной группе. В большей степени страдает физический компонент здоровья за счет ограничения компонентов физического и ролевого физического функционирования и соматической боли. Психологический компонент качества жизни больных остеоартрозом имел ограничение за счет ролевого эмоционального функционирования. Факторами, достоверно ухудшающими качество жизни больных остеоартрозом, являлись возраст пациентов, длительность течения заболевания и интенсивности суставной боли по визуальной аналоговой шкале. Специфическая терапия оказывала положительное влияние на основные параметры качества жизни больных остеоартрозом: достоверно повышались показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья.

Ключевые слова: остеоартроз, качество жизни.

EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS BY PATIENTS' QUALITY OF LIFE

Grekhov R.A., Aleksandrova N.V., Aleksandrov A.V.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

An evaluation of the quality of life of patients with osteoarthritis using questionnaire SF-36 were carried out. The influence of osteoarthritis on physical, psychological and social well-being of patients was studied. It was found that osteoarthritis patients were authentically low indicators of quality of life on all scales than the control group. The physical health component suffers due to limitations of physical components and role of physical functioning and somatic pain. The psychological component of the quality of life of patients with osteoarthritis had a limitation due to the role of emotional functioning. Factors reliably debilitating impact on quality of life of patients with osteoarthritis were the age of patients, the duration of the disease and articular pain intensity by the visual analogue scale. Specific therapy provided a positive influence on the basic parameters of the

quality of life of patients with osteoarthritis: reliably increased indicators of physical functioning, role physical functioning, role emotional functioning and mental health.

Keywords: osteoarthritis, quality of life.

Введение/цель

В связи с появлением на фармацевтическом рынке новых препаратов для терапии остеоартроза (ОА) и большим количеством публикаций с результатами контролируемых исследований возникла необходимость разработки унифицированных критериев оценки эффективности терапии ОА [7].

Различные ревматологические и неревматологические организации, такие как EULAR, FDA, SADOA, ORS, опубликовали рекомендации по дизайну исследований при ОА. В настоящее время наиболее широкое распространение получили рекомендации OMERACT III (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials) и рекомендации ORS (Osteoarthritis Research Society) по дизайну и проведению клинических исследований при ОА [2]. Одним из критериев оценки эффективности лечения, который рекомендуется включать в протокол, является показатель качества жизни (КЖ). Это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [5, 6, 8]. В современной медицине широко используется термин “health related quality of life” – КЖ, связанное со здоровьем [3, 4, 9]. По определению ВОЗ, здоровье – это состояние полного физического, социального и психологического благополучия человека, а не только отсутствие болезней или физических дефектов. В связи с этим, КЖ связанное со здоровьем, является неотъемлемым элементом современной медицины, а использование оценки КЖ, данной самим пациентом, как дополнение к традиционному медицинскому заключению врача, позволяет составить полную и объективную характеристику состояния здоровья больного человека [3, 4].

Цель исследования – изучить КЖ у больных ОА, и его изменения в зависимости от клинических особенностей заболевания и психологических особенностей пациентов.

Материал и методы

Материалами исследования послужили данные клинико-психологического исследования 30 больных ОА до и после лечения. Сред-

ний возраст больных составил $54,6 \pm 1,49$ лет. Средняя продолжительность заболевания составила $7,02 \pm 1,96$ лет. Распределение больных ОА по возрасту было следующим от 31-40 лет – 5 (16.5%) человек, от 41 до 50 лет – 6 (19.8%), от 51 до 60 лет – 19 (62.7%). Длительность текущего обострения – от 3 недель до 2 месяцев (в среднем – $1,2 \pm 0,3$ месяцев). При изучении функциональной недостаточности суставов (ФНС) было обнаружено, что ФНС I – у 11 (35%), ФНС II – у 19 (64%) больных ОА.

Для сравнения КЖ больных ОА нами была набрана контрольная группа, которую составили 30 жителей города Волгограда, сопоставимые по возрасту и полу, неотягощенные серьезными соматическими заболеваниями. Диагноз ОА устанавливался после тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования на основании диагностических критериев ОА, предложенных Институтом ревматологии РАМН, и критериев, рекомендованных Американской коллегией ревматологов (ACR).

Для выявления и оценки объективных данных о нарушении и изменениях в состоянии здоровья при длительном течении ОА, для оценки эффективности терапии ОА, использовался широко применяемый в ревматологии метод оценки КЖ опросник SF-36 (Ware JE, 1993) [6]. Опросник используется для групповых сравнений, учитывая общие концепции здоровья и благополучия. Все больные, находившиеся под нашим наблюдением, обследовались два раза: при поступлении в стационар и при выписке (в период клинической ремиссии).

Результаты/обсуждение

Полученные средние значения КЖ по всем шкалам в основной группе больных ОА до и после лечения, а также контрольной группе приведены в таблице 1.

Таблица № 1

Показатели КЖ больных ОА основной и контрольной группы до и после лечения

		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Показатели КЖ больных ОА до лечения (n=30)	M	34,07	15,74	29,96	36,7	37,7	39,35	29,56	47,7
	m	0,17	0,34	0,18	0,33	0,30	0,24	0,29	0,17

Показатели КЖ больных ОА после лечения (n=30)	M	53,88*	39,07*	42,85*	38,59	45,00	47,68	51,67*	58,00
		**	**	*				*	
	m	0,22	0,32	0,20	0,43	0,38	0,33	0,42	0,19
Показатели КЖ кон- трольной группы (n=30)	M	78,7**	74,3**	76,0**	64,3**	63,11*	72,34*	69,98*	67,22**
		*	*	*	*	*	**	**	*
	m	0,44	0,42	0,45	0,55	0,38	0,39	0,47	0,33

Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – соматическая боль, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье; КЖ – качество жизни; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Обращает на себя внимания факт, что больные ОА по всем шкалам опросника имели достоверно низкие показатели КЖ по сравнению с контрольной группой. Самые низкие показатели КЖ у больных ОА были получены до начала лечения. Прежде всего, отмечается ограничение ролевого функционирования как за счет физического состояния, так и за счет эмоционального состояния. В большей степени страдало физическое и ролевое физическое функционирование (RF, RP), а также показатели соматической боли (BP) и ролевое эмоциональное функционирование (RE). Таким образом, можно сделать заключение о том, что у пациентов ОА в первую очередь страдает физическая активность, что в значительной степени затрудняет выполнение ими своих ежедневных обязанностей, как дома, так и на работе. Это, несомненно, отрицательно влияет на психологическое состояние больного и приводит к возникновению проблем в различных сферах их жизнедеятельности.

Курс терапии оказывал положительное влияние на основные параметры КЖ больных ОА. Оказалось, что у больных ОА достоверно повышались показатели, отражающие физическую составляющую здоровья – физическое функционирование ($p < 0,001$), ролевое физическое функцио-

нирование ($p<0,001$) и соматическая боль ($p<0,01$), а также ролевое эмоциональное функционирование ($p<0,05$) и психическое здоровье ($p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов ОА наблюдалось достоверное улучшение как показателей физического, так и психологического здоровья. Особое внимание следует обратить на две шкалы вопросника: ролевое физическое (RP) и ролевое эмоциональное (RE) функционирование, говорящие о выраженности проблем на работе и при выполнении ежедневных обязанностей в связи с состоянием физического и психологического здоровья. Они изменились более чем на 42%. Это говорит о том, что на фоне терапевтических мероприятий у больных значительно улучшилось эмоциональное состояние и состояние физического здоровья при выполнении ежедневных обязанностей и на работе. Эти выводы подтверждаются представленными ниже данными.

Были изучены факторы, способствующие снижению КЖ у больных ОА. Данные изучения КЖ больных ОА в зависимости от стадии заболевания приведены в таблице 2.

Таблица № 2

**Показатели корреляционных взаимосвязей КЖ
со стадией заболевания у больных ОА**

	Критерии качества жизни							
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Возраст больных ОА	0,33 =0,678	0,94 =0,78	0,18 =0,86	1,00 =0,57	-1,00 =0,040	-0,19 =0,678	0,50 =0,678	0,94 =0,59
Длительность заболевания ОА	0,19 =0,678	0,94 =0,611	0,42 =0,128	0,50 =0,079	0,76 =0,443	-,945 =0,049	0,76 =0,621	0,19 =0,809
ФНС до лечения	0,327 =,788	0,944 =,212	0,176 =,887	0,995 =,058	1,00 =	-0,189 =,879	0,500 =,667	0,500 =,667
ФНС после лечения	-0,500 =,999	0,997 =,067	0,731 =,478	-0,904 =,281	0,693 =,512	-0,790 =,005	-0,81 =,667	0,76 =,675
Интенсивность суставной боли по ВАШ до лечения	0,654 =,546	-0,755 =,454	0,764 =,446	-0,576 =,009	-0,500 =,660	0,94 =,212	0,50 =,667	-0,18 =,879

Интенсивность суставной боли по ВАШ после лече- ния	0,18 =,879	-0,18 =,879	-0,75 =,454	-0,99 =,023	0,40 =,735	-0,05 =,967	-0,342 =,454	-0,23 =,879
Показатели СОЭ до лечения	,3712 =,758	-,928 =,242	,5111 =,658	-,8122 =,396	-,7559 =,454	,7857 =,425	,1890 =,879	-,5000 =,667
Показатели СОЭ после лечения	-,5000 =,667	,5000 =,998	-,876 =,0001	-,7313 =,478	,9042 =,281	-,6934 =,512	-,910 =,001	,922 =,667

Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – соматическая боль, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье; ФНС – функциональная недостаточность суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала (VAS Huskisson); СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Факторами, способствующими ухудшению КЖ, являлись возраст и длительность течения заболевания. Как видно из представленных данных, достоверные корреляционные взаимосвязи между КЖ и возрастом пациентов ОА были получены только по шкале жизнеспособности (VT), а выявленная взаимосвязь носила обратный характер. Таким образом, с увеличением возраста в изучаемой группе пациентов с ОА наблюдались тенденции нарастания ощущений постоянной усталости и измотанности. Длительность заболевания обратно коррелировала со шкалой социального функционирования (SF). Следует заметить, что в структуре КЖ показатель социального функционирования (SF) рассматривается как одна из важных характеристик психологического компонента здоровья. Тенденции снижения показателей по данной шкале с увеличением длительности заболевания у больных с ОА может свидетельствовать о значительном усилении ощущений проблематичности переживаемых ситуаций, связанных с болезнью.

Качество оказываемого лечения в условиях стационара у больных ОА способствовало достоверному улучшению КЖ по целому ряду параметров: социального функционирования (SF), общего состояния здоровья (GH), соматической боли (BP) и ролевого эмоционального функционирования (RE). Выявленные закономерности были связаны с уменьшением функ-

циональной недостаточности суставов, снижением интенсивности суставной боли по ВАШ, снижением показателей СОЭ. Обнаруженная обратная корреляционная взаимосвязь может свидетельствовать о том, что терапевтические мероприятия способствовали достоверному улучшению показателей социального функционирования в группе больных ОА с функциональной недостаточностью суставов.

Выводы/заключение

Таким образом, после лечения у больных с ОА имело место достоверное улучшение физического состояния здоровья за счет уменьшения боли и обусловленных ею ограничений и, как следствие, улучшение работоспособности.

Список литературы

1. Градов А.П. Концептуальные основы определения медико-экономической эффективности лечебных процессов / А.П. Градов, В.Б. Гриневиц // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000. – №3. – С. 5 – 8.
2. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич // К.: Морион, 2003. – 448 с.
3. Новик А.А. Методология изучения качества жизни пациентов с остеопорозом / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Е.Н. Цыган // Тез.докл. III Съезда ревматологов России. – Рязань, 2001. – С.80.
4. Новик А.А. Оценка качества жизни больного в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, С.А. Матвеев // Клин.мед. – 2000. – Том 78, №2. – С. 10-13.
5. Сизова Л.В. Оценка качества жизни в современной медицине / Л.В. Сизова // Научно–практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 38–46.
6. Эрдес Ш. Вопросник SF-36 и его использование при ревматоидном артрите / Ш. Эрдес, К.Ш. Эрдес // Научно–практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 47–51.
7. Bellamy N. Osteoarthritis clinical trials: candidate variables and clinimetric properties / N. Bellamy // J. Rheumatol. – 1997. – Vol.24. – P. 768-778.

8. Birrell F.N. How does the Short Form 36 Health Questionnaire (SF-36) in Rheumatoid Arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? / F.N. Birrell, A.B. Hassell, P.W. Johnes and P.T. Dawes // Clin Rheumatol. – 2000. – Vol.19. – P. 195 – 199.
9. Bullinger M. Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine. / M. Bullinger // Psychother. Psychosom. Med. Psychol. – 1997. – Vol. 47, №3-4. – P. 76-91.
10. Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria / D.L. Scott // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 286 – 290.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Грехов Р.А.¹, Никитина Н.В.¹, Чернов А.С.²

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

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

С помощью опросника SF-36 исследовано качество жизни больных остеоартрозом. Изучено влияние остеоартроза на физическое, психологическое и социальное благополучие больных. Установлено, что больные остеоартрозом по всем шкалам имеют достоверно низкие показатели качества жизни, чем в контрольной группе за счет ограничения компонентов физического и ролевого физического функционирования, соматической боли, а также психологический компонент качества жизни за счет ролевого эмоционального функционирования. Факторами, достоверно ухудшающими качество жизни больных остеоартрозом, являлись возраст пациентов, длительность течения заболевания, стадия заболевания. Специфическая терапия оказывала положительное влияние на основные параметры качества жизни больных остеоартрозом: достоверно повышались показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья.

Ключевые слова: остеоартроз, качество жизни.

RESEARCH OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AS A CRITERION OF THEIR TREATMENT EFFECTIVENESS

Grekhov R.A.¹, Nikitina N.V.¹, Chernov A.S.²

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

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

The quality of life was assessed in patients with osteoarthritis using SF-36. The effect of osteoarthritis on physical, psychological and social well-being of patients was evaluated. It was found that patients with osteoarthritis has significantly lower quality of life scores on all scales as compared with control group due to constraints of physical and role physical functioning components, somatic

pain, as well as the psychological component of quality of life due to role emotional functioning. Factors significantly deteriorate the quality of life in patients with osteoarthritis were patient age, duration of the disease, and stage of the disease. Specific therapy had a positive effect on the basic parameters of the quality of life in patients with osteoarthritis: significantly increased indicators of physical functioning, role physical functioning, role emotional functioning and mental health.

Keywords: osteoarthritis, quality of life.

Введение/цель

Остеoarтроз (ОА) – самое распространенное заболевание суставов, на долю которого приходится до 60–70% всех ревматических болезней. Эпидемиологические исследования показали, что ОА болеет 10–14% обследованного населения всех возрастов. С возрастом частота болезни нарастает: среди лиц старше 50 лет достигает 27%, а для лиц старше 60 лет – 97% [1,2,5,6]. ОА имеет неуклонно прогрессирующий характер, приводящий к ранней потере трудоспособности и инвалидности, обуславливает большую социальную значимость этого заболевания. В связи с этим, проблема ОА является одной из ведущих в современной ревматологии. Установлено, что ОА, не являясь летальным заболеванием, снижает качество жизни в такой же степени, как и сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, депрессия.

Понятие качества жизни положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов ее лечения [4]. При этом при оценке качества жизни у больных оценивается не тяжесть патологического процесса, а то, как пациент переносит свое заболевание и оценивает оказанную ему медицинскую помощь. Таким образом, интегративный лечебный подход у больных ОА, включающий исследование качество жизни, позволяет составлять полную и объективную характеристику состояния здоровья больных ОА.

Цель исследования – изучить качество жизни у больных с остеоартрозом, его изменения в зависимости от клинических и психологических особенностей заболевания и лечения.

Материал и методы

Материалами исследования послужили данные клинико-психологического исследования 94 больных ОА. Для сравнения оценки

качества жизни больных ОА нами была набрана контрольная группа, которую составили 50 жителей города Волгограда, сопоставимые по возрасту и полу, неотягощенные серьезными соматическими заболеваниями. На основе использования стандартизированного психологического теста («SF-36», Ware JE, 1993) было проведено комплексное исследование качества жизни больных ОА, изучена взаимосвязь с особенностями течения патологического процесса и психологического статуса пациентов, динамика изменения КЖ в ходе лечебных мероприятий [5]. Опросник используется для групповых сравнений, учитывая общие концепции здоровья и благополучия.

Обследованные нами больные ОА по всем шкалам опросника имели достоверно низкие показатели качества жизни по сравнению с контрольной группой. Самые низкие показатели качества жизни у больных ОА были получены до начала лечения. В большей степени страдало физическое (RF) и ролевое физическое функционирование (RP), а также показатели соматической боли (BP) и ролевое эмоциональное функционирование (RE). Таким образом, можно сделать заключение о том, что у пациентов ОА в первую очередь страдает физическая активность, что в значительной степени затрудняет выполнение ими своих ежедневных обязанностей, как дома, так и на работе.

Таблица 1

Показатели средних значений качества жизни у больных остеоартрозом и здоровых лиц

		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Показатели КЖ больных ОА до лечения (n=94)	M m	33,17 0,19	14,75 0,36	28,65 0,17	35,8 0,39	35,45 0,34	40,35 0,24	28,67 0,27	49,9 0,18

Показатели КЖ больных ОА после лечения (n=94)	M m	52,66** 0,27	38,17** 0,31	41,55** 0,22	39,99 0,49	45,67 0,39	46,78 0,32	50,76** 0,39	59,00 0,19
Показатели КЖ кон- трольной группы (n=50)	M m	77,7** 0,42	74,3** 0,32	76,0** 0,35	65,3** 0,54	63,0** 0,40	71,14** 0,29	67,88** 0,40	66,22** 0,29

Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – соматическая боль, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

При рассмотрении общей динамики показатели качества жизни больных ОА до и после лечения было выявлено достоверное повышение значений по шкалам физического функционирования ($p < 0,01$), ролевого физического функционирования ($p < 0,01$) и соматической боли ($p < 0,01$), а также и ролевого эмоционального функционирования ($p < 0,05$). Однако, эти значения по всем показателем оставались достоверно ниже, чем показатели качества жизни в контрольной группе. Таким образом, после лечения у больных с ОА имело место достоверное улучшение физического состояния здоровья за счет уменьшения боли и обусловленных ею ограничений, и как следствие улучшение работоспособности, а качество оказываемого лечения в условиях стационара способствовало формированию у больных с ОА позитивной субъективной оценки состояния своего здоровья.

Факторами достоверно ухудшающими физический компонент качества жизни больных с ОА являлись возраст пациентов и стадия заболевания ($p < 0,05$).

Факторами, достоверно ухудшающими социальный и психологический компонент качества жизни больных с ОА, являлись стадия и длительность заболевания, увеличение функциональной недостаточности суставов ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Показатели корреляционных взаимосвязей КЖ
с параметрами заболевания у больных ОА**

КЖ	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Стадия 1	,327 =,788	,944 =,212	,176 =,887	-,995 =,048	1,00 =,654	-,189 =,879	,500 =,667	,890 =,700
Стадия 2	,500 =,667	-,500 =,999	-,903 p=,001	,7313 =,478	-,904 =,281	-,693 =,512	-,876 =,001	-1 =,667
Возраст больных ОА	0,33 =0,678	0,94 =0,78	0,18 =0,86	1,00 =0,57	-1,00 =0,040	-0,19 =0,678	0,50 =0,678	0,94 =0,59
Длительность заболевания ОА	0,19 =0,678	0,94 =0,611	0,42 =0,128	0,50 =0,079	0,76 =0,443	-,945 =0,049	0,76 =0,621	0,19 =0,809
ФНС до лечения	0,327 =,788	0,944 =,212	0,176 =,887	0,995 =,058	1,00 =	-0,578 =,02	0,500 =,667	0,500 =,667
ФНС после лечения	-0,500 =,999	0,997 =,067	0,731 =,478	-0,904 =,281	0,693 =,512	-0,590 =,005	-0,81 =,667	0,76 =,675

Примечание: PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – соматическая боль, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психологическое здоровье; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Выводы/заключение

Больные ОА имеют низкие показатели качества жизни. Лечебные мероприятия оказывают достоверное положительное влияние на основные параметры качества жизни больных ОА, как за счет улучшения физических составляющих здоровья (физического и ролевого функционирования, соматической боли), так и психологических компонентов (ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье). Измерение качества жизни у больных ОА, выполненных на начальных и заключительных этапах лечебного курса, может использоваться для объективизации результатов и качества проводимого лечения.

Список литературы

1. Буряк И.С. Остеоартроз как комплексная проблема: взгляд практикующего ревматолога / И.С. Буряк, К.Ю. Волков // РМЖ. – 2015. -N 25. – С. 1487–1490.
2. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) / Е.А. Галушко, Т.В. Большакова, И.Б. Виноградова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 11–17.
3. Прощаев К.И. Методология проведения медико-социальных исследований по проблемам остеопороза и остеоартроза в гериатрической практике [Электронный ресурс] / Прощаев К.И., Злобина И.А. // Геронтология. – 2014. – № 2; – Режим доступа: gerontology.esrae.ru/6-76. – Дата доступа: 14.04.2016.
4. Сизова Л.В. Оценка качества жизни в современной медицине / Л.В. Сизова // Научно–практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 38–46.
5. Эрдес Ш. Вопросник SF-36 и его использование при ревматоидном артрите / Ш. Эрдес, К.Ш. Эрдес // Научно–практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 47–51.
6. Hunter D.J. Emerging drugs for osteoarthritis / D.J. Hunter, Gloria Matthews // NIH Expert Opin Emerg Drugs. – 2011, September. – Vol.16 (3). – P. 479–491.
7. Kelli D. Allena, Yvonne M. Golightly. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence / D. Allena Kelli, M. Golightly Yvonne // HHS Curr Opin Rheumatol. – 2015, May. -Vol. 27 (3). – P. 276–283.
- Niu T. Candidate genes for osteoporosis / T. Niu, X. Xu // Am. J. Pharmacogenomics. – 2001. – № 1. – P. 11 – 19.

**ТОШНОТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ
В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ**

Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени
В.А. Насоновой», Москва, Россия*

Тошнота является одной из наиболее частых нежелательных реакций (НР), возникающих во время терапии метотрексатом (МТ) больных ревматоидным артритом (РА). В работе, проведенной с соблюдением принципа тщательного мониторинга на протяжении 12 месяцев, анализируется частота возникновения тошноты у больных РА при назначении МТ в форме раствора для подкожного введения и эффективность ее лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, нежелательные реакции, безопасность, тошнота

**NAUSEA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
IN THE PERIOD OF TREATMENT WITH
SUBCUTANEOUS METOTREXATE**

Gridneva G.I., Muraviev Yu. V.

*FSBSI «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»,
Moscow, Russia*

Nausea is one of the most frequent adverse reactions (AE) that occur during therapy with methotrexate (MT) in rheumatoid arthritis (RA) patients. We observed 106 patients according to the tight control principle for 12 months. We investigated the incidence of nausea in RA patients with the appointment of subcutaneous MT and therapeutic tactics regarding nausea.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, adverse reactions, safety, nausea

Введение/цель

Цель: изучить частоту возникновения тошноты при лечении МТ в форме раствора для подкожного введения (ПК МТ) больных РА и оценить меры по ее лечению

Материал и методы

106 больных (85 женщин, 21 мужчина) с активным РА ($\text{DAS } 28_{\text{соз}} > 3,2$), с средней длительностью болезни $11,8 \pm 10,9$ месяцев (47 - менее 6 месяцев, 59 - от 6 до 53 месяцев); в возрасте от 22 до 74 лет ($51,9 \pm 12,8$), не получавших ранее лечение ПК МТ, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010. Больные наблюдались в течение 12 месяцев; за этот период было осуществлено 4 визита: при включении, через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения. Все больные получали ПК МТ 10-15 мг/нед, с быстрым повышением дозы (на 5 мг/нед) до 25-30 мг/нед.

Результаты/обсуждение

Из 15 больных, ощущавших тошноту в период наблюдения, только у 8 (8%) имелась очевидная связь с МТ (5 баллов и выше по шкале С. А. Naranjo и соавт.). Выраженность тошноты соответствовала 1-й и 2-й степени по шкале Т. Woodworth и соавт. У большинства больных тошнота наступала в день инъекции и прекращалась к вечеру следующего дня. Тошнота возникала при достижении разнообразной кумулятивной дозы от 65 мг до 1190 мг, еженедельная доза на момент возникновения тошноты составляла от 20 до 30 мг в неделю (в среднем 22 ± 3 мг в неделю), среднее значение фактической расчетной дозы составило $12,6 \pm 2$ мг/м² в неделю, медиана, верхний и нижний перцентили величины кумулятивной дозы находилась в пределах 335 мг [210; 980]. Ни один из этих 8 больных не получал ГК перорально. Для предупреждения НР, связанных с антифолатным действием МТ, международные рекомендации предписывают прием фолиевой кислоты (ФК) не менее 5 мг/нед. В группе больных, отмечавших тошноту, четверым ФК была назначена по 5 мг/сут (30 мг/нед суммарно), кроме дня инъекции ПК МТ. Для устранения тошноты в нашем исследовании в трех случаях из восьми врачебная тактика не менялась, доза ПК МТ была снижена 5 (из 8) больным, повышение дозы ФК потребовалось 4 больным из 8. Из этих 4 больных, получавших повышенную дозу ФК при развитии тошноты, у 3 зафиксирован хороший ответ на лечение ПК МТ к 12-му месяцу. Одна больная получала ПК МТ 25 мг/нед и ФК 5 мг/нед, при этом в течение 6 месяцев активность заболевания оставалась низкой. К 7-му месяцу лечения после перенесенной почечной колики (стационарное лечение, отмена ПК МТ на 3 недели) усилилась тошнота, эпизодически беспокоила рвота. Указанные явления возникали на следующий день после введения ПК МТ и

сохранялись на протяжении последующих 5 дней. Одновременно отмечалось повышение активности заболевания, и к 9-му месяцу наблюдения к терапии добавлен адалимумаб, что позволило снизить дозу МТ. Выраженность тошноты значительно уменьшилась.

В большинстве зарубежных работ тошнота оказывается в числе наиболее часто встречающихся НР при терапии МТ, что нередко приводит к отмене МТ. Наши данные согласуются с данными литературы. Тем не менее, примерно половина случаев тошноты не была напрямую связана с инъекциями МТ, что подчеркивает необходимость дифференцировать тошноту, вызванную МТ, от тошноты, вызванной другими причинами, например, заболеваниями ЖКТ.

Выводы/заключение

Тошнота – частая НР, возникающая у больных РА независимо от разовой и кумулятивной дозы ПК МТ. Повышение дозы ФК до 30 мг/нед и/или снижение разовой дозы ПК МТ позволяет продолжить терапию и достичь целевых уровней лечения.

**СЛУЖБА ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕЛОМОВ,
ПЕРВЫЕ ШАГИ**

**Дорохин В.В.¹, Королик О.Д.³, Полякова Ю.В.², Сивордова Л.Е.²,
Ахвердян Ю.Р.², Папичев Е.В.², Заводовский Б.В.²**

¹ГУЗ «ГКБСМП №25», Волгоград, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

*³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград, Россия*

В статье проведена оценка целевой группы пациентов, нуждающихся в профилактике повторных переломов, исходя из контингента госпитализированных по различным причинам в травматологическое, ревматологическое, пульмонологическое и неврологическое отделения городской больницы скорой помощи г. Волгограда.

Ключевые слова: Остеопоротические переломы, Служба повторной профилактики переломов

FRACTURELIAISONSERVICE, FIRSTSTEPS

**Dorochin V.V.¹, Korolik O.D.³, Polyakova Y.V.², Seewordova L.E.²,
Akhverdyan Y.R.², Papichev E.V.², Zavadovsky B.V.²**

¹City Clinical Emergency Hospital No 25, Volgograd, Russia

*²FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named
after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

³FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

In the article, an assessment of the target group of patients in need of prevention of repeated fractures based on the contingent of hospitalized for various reasons in the traumatological, rheumatological, pulmonology and neurological departments of the City Clinical Emergency Hospital in Volgograd.

Key words: Osteoporotic fractures, Fracture Liaison Service.

Введение/цель

Примерно у 50% людей, перенесших остеопоротический перелом, в будущем случится новый перелом. Большинство пациентов с малотравма-

тичными переломами не получают лечения. Лица старшего возраста после низкоэнергетического перелома типичной для остеопороза локализации представляет собой с клинической и экономической точек зрения наиболее перспективную группу для проведения лечения, направленного на снижение риска повторных переломов [1].

Служба профилактики повторных переломов (СППП) – модель помощи, адаптированная во многих странах. Ее целью является обеспечение всех пациентов в возрасте старше 50 лет, обратившихся за неотложной помощью в связи с малотравматичным переломом, возможностью пройти обследование для оценки риска переломов и получить лечение согласно имеющимся национальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с остеопорозом (ОП). Вовлечение в работу по выявлению пациентов с высоким риском падений и низкоэнергетическими переломами в анамнезе врача-травматолога повышает возможность охвата вниманием целевой группы для СППП.

При обострении болей в спине у лиц пожилого возраста, вопрос о возможном переломе позвонка поднимается только в случае остро развившегося болевого синдрома сразу после травмы. В большинстве случаев выставляется диагноз дорсопатии и назначается стандартная для таких случаев терапия. Невыявленный, даже на стадии осложнений, остеопороз прогрессирует, что может привести к повторным переломам позвонков или перелому бедренной кости.

Цель исследования. Оценить целесообразность и возможность обеспечения работы Центра вторичной профилактики переломов (ЦВПП) на базе травматологического отделения городской больницы сотрудниками Центра остеопороза, оценить процент повышения выявляемости пациентов, нуждающихся в профилактике повторных переломов при привлечении к работе травматолога стационара.

Выявить процент ранее не диагностированных переломов позвонков у пациентов старшей возрастной группы, госпитализированных по различным поводам в ревматологическое, пульмонологическое и неврологическое отделения скоромощного стационара, оценить причины падений, которые привели к переломам позвонков у лиц старшего возраста.

Материал и методы

По данным журнала учета приема пациентов травматологического отделения проведена выборка пациентов I группы с низкоэнергетическими

переломами, больные II группы набирались по рекомендации лечащего врача травматологического отделения из пациентов с травмой высокой энергии, но имевших низкоэнергетические переломы ранее. Третья группа сформирована из пациентов ревматологического, неврологического и пульмонологического отделений по рекомендации врачей данных отделений при наличии на рентгенограммах, выполненных по любому поводу и в различные периоды времени, деформации грудных и поясничных позвонков. Проведена оценка факторов риска переломов во всех группах больных.

Результаты/обсуждение

В исследование включено 69 пациентов (от 44 до 95 лет, $69,66 \pm 12,06$, $M \pm \sigma$) – I группа, 10 пациентов (от 70 до 81 года, $75,4 \pm 4,005$) – II группа, 50 пациентов (от 53 до 82 лет, $67,2 \pm 10,3$) – III группа.

В группе I было 17 (24,6%) пациентов с переломом шейки бедренной кости, 11 (15,9%) с переломом проксимального отдела бедренной кости, 23 (33,3%) с переломами костей голени, 8 (11,5%) – плечевой кости, 3 (10,1%) – костей предплечья и 3 (4,3%) с переломами позвонков нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника. В группе II – 3 (30%) – костей голени, 2 (20%) – плечевой кости, 3 (30%) – костей предплечья и 2 (20%) – тел позвонков. В группе III все пациенты (50 человек (100%)) были с переломами тел позвонков.

Высокий риск переломов по FRAX (с учетом возраста) в группе I был отмечен у 28 пациентов (40,6%), во II группе – у всех 10 (100%), в группе III – у 17 (34%) больных. Высокий риск переломов по бедренной кости в группе I отмечен у 36 (52,2%), во II группе у 10 (100%) и в группе III у 28 (56%) пациентов. Требовала уточнения степень риска у 18 (26,1%) пациентов I группы и у 19 (38%) из III группы. Основные значимые факторы риска указаны в таблице 1.

Таблица 1

Основные факторы риска переломов

Факторы риска	I гр, N 69	II гр, N 10	III гр, N 50
Переломы в анамнезе*	42 (60,9%)	10 (100%)	32 (64%)
Перелом шейки бедренной кости у родственников	38 (55,1%)	8 (80%)	26 (52%)
Прием преднизолона	15 (21,7%)	6 (60%)	12 (24%)
Курение	24 (34,8%)	1 (10%)	15 (30%)
Алкоголь	13 (18,8%)	1 (10%)	-

Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет, тип 2	18 (26,1%)	2 (20%)	9 (18%)
Сахарный диабет, тип 1	2 (2,9%)	1 (10%)	3 (6%)
Ревматоидный артрит	5 (7,2%)	1(10%)	21 (42%)
Анкилозирующий артрит	-	-	7 (14%)
Системный васкулит	-	-	2 (4%)
Псориатический артрит	1 (1,4%)	-	2 (4%)
Гломерулонефрит	2 (2,9%)	-	1(2%)
Бронхиальная астма, ХОБЛ**	2 (2,9%)	-	6 (12%)
Альцгеймера болезнь	1 (1,4%)	-	-
Рассеянный склероз	1 (1,4%)	-	-

*более 2-х переломов – 26%

** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Значительная часть пациентов (57%) знают о таком заболевании, как ОП, при этом приверженность к терапии была очень низкой. После беседы с координатором и врачом СППП наибольшее число пациентов прошедших обследование и начавших лечение составили больные III группы с переломами тел позвонков. Данные представлены в таб.2

Таблица 2

Информированность о заболевании, приверженность терапии

	I гр, N 69	II гр, N 10	III гр, N 50
Знают о болезни ОП	46 (66,7%)	9 (90%)	19 (38%)
Выполняли рекомендации по профилактике	16 (23,2%)	3 (30%)	12 (24%)
Принимали антиостеопоретические препараты	0	0	9 (18%)
Собираются обследоваться и лечиться	50 (72,5%)	6 (60%)	46 (92%)
Прошли обследование	14 (20,3%)	2 (20%)	32 (64%)
Начали лечиться	12 (17,4%)	6 (60%)	28 (56%)

Проведен ретроспективный анализ 508 медицинских карт пациентов 60 лет и старше отделения неврологии и пульмонологии больницы скорой помощи. В 50 (9,8%) медицинских картах в описании рентгенограмм было

отмечено снижение высоты грудных или поясничных позвонков. При опросе пациентов, о факте падения на плоскости в последние пять лет вспомнили 24 человека (48%), 26 (52%) не смогли вспомнить была ли травма. Из 24 пациентов с переломами позвонков и травмой в анамнезе были направлены на рентгенографию позвоночника только 10 человек, так как боль возникла непосредственно в момент травмы или на следующее утро после травмы. Восемь обращались к врачу в ближайшее время, о травме врачу не сообщали или не помнят, спрашивали их о падении или нет. Сами пациенты боли в спине с травмой не связывали. Назначались обезболивающие препараты и физиотерапия с удовлетворительным эффектом. 6 пациентов к специалистам по поводу болей в спине не обращались, так как боли в спине испытывают достаточно давно, при обострении пользуются нестероидными обезболивающими препаратами по требованию и местными средствами.

По результатам нашего исследования можно сделать вывод о высоком проценте пациентов, попавших в отделение травматологии после минимальной травмы с множественными факторами риска переломов. Одновременно можно отметить достаточно высокую осведомленность о наличии такого заболевания, как ОП и, практически, полное отсутствие профилактики и лечения данного заболевания. При этом 12,7% пациентов не попадают в поле зрения координатора СППП по причине госпитализации с повторными переломами высокой энергии. Учитывая возможное отсроченное появление боли в спине после травмы на фоне перелома позвонка у пожилых лиц, любой болевой синдром у пожилого пациента с вероятным остеопорозом должен рассматриваться с позиции возможного перелома позвонка [2]. Необходимо обращать внимание на такие важные аспекты анамнеза, как переломы костей в прошлом, переломы бедра у родственников, снижение роста, наличие сопутствующих заболеваний и вредных привычек. Особое внимание необходимо обращать на лиц мужского пола старшего возраста в связи с отсутствием настороженности в отношении остеопороза у данной группы населения [3]. Акцент в рекомендациях травматолога на необходимость терапии остеопороза повышает приверженность к терапии среди пациентов травматологического отделения.

Выводы/заключение

Опыт работы показал высокую выявляемость пациентов с риском повторных переломов, повышение приверженности лечению по крайней мере в первый год после беседы со специалистами СППП.

Список литературы

1. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) О.М. Лесняк 1, И.А. Баранова 2, К.Ю. Белова 3 // Травматология и ортопедия России. – Том 24, № 1, 2018 155-168.
2. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Распространенность низкоэнергетических переломов по данным волгоградского центра лечения остеопороза. В книге: I Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов Тезисы докладов конгресса. Редколлегия: М.А. Макаров [и др.]. 2017. С. 50-52.
3. Остеопороз у мужчин: актуальность проблемы Полякова Ю.В., Симакова Е.С., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Успехи геронтологии. 2015. Т.28.(№ 1). С. 77-79.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Доценко С.С.^{1,2}, Шилова Л.Н.², Трофименко А.С.^{1,2},
Тихомирова Е.А.¹, Мамус М.А.¹, Бедина С.А.¹**

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

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

Целью работы явилось изучение динамики показателей качества жизни у больных РА, получающих метотрексат (МТ) в сочетании с инфликсимабом (ИФ). Были обследованы 18 пациентов с высокой активностью заболевания, получающих МТ в качестве базисного противовоспалительного препарата. До назначения ИФ, на 14-й и 54-й неделе комбинированной терапии оценивалось качество жизни с помощью опросников ВАШ, HAQ, SF-36. Применение ИФ вызвало снижение клинико-лабораторной активности заболевания и значительное улучшение показателей качества жизни.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, инфликсимаб, метотрексат, качество жизни, HAQ, SF-36.

INFLUENCE OF COMBINATION THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

**Dotsenko S.S.^{1,2}, Shilova L.N.², Trofimenko A.S.^{1,2},
Tikhomirova E.A.¹, Mamus M.A.¹, Bedina S.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 work was to study the dynamics of quality of life indicators in RA patients treated with methotrexate (MT) in combination with infliximab (IF). We have enrolled 18 patients with high disease activity and baseline MT treatment as a primary anti-inflammatory agent. The quality of life was measured with HAQ, VAS, and SF-36 both before initiation, at 14th and 54th week of combined MT+IF therapy. The addition of IF has resulted in decrease in the clinical and laboratory markers of RA activity and a significant improvement in their quality of life.

Keywords: rheumatoid arthritis, infliximab, methotrexate, quality of life, HAQ, SF-36.

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое заболевание суставов, вызывающее болевой синдром и нарушение движений в суставах, что приводит к снижению возможностей пациентов, как в профессиональной деятельности, так и при самообслуживании. Все это способствует снижению качества жизни больных и ухудшению их психологического состояния. Опубликовано значительное количество работ, в особенности в зарубежной литературе, об изменениях качества жизни у пациентов с РА на фоне лечения БПВП, включая ГИБП. Вместе с тем, практическое применение этих данных требует проверки соответствия последних свойствам локальных групп больных, в особенности с точки зрения влияния вариабельности демографических характеристик и особенностей регионального лекарственного обеспечения.

Цель: оценить динамику показателей качества жизни больных РА на фоне комбинированного лечения метотрексатом и инфликсимабом (ИФ).

Материал и методы

В исследование включали пациентов с верифицированным по квалификационным критериям ACR/EULAR 2010 диагнозом РА, которые находились на стационарном лечении в ГУЗ ГKB СМП №25 города Волгограда. Все пациенты исходно получали метотрексат перорально в стабильной дозе. Состояние пациентов оценивалось до назначения ИФ (неделя 0), и на 14-й и 54-й неделях после назначения. ИФ вводился по стандартной схеме из расчета 3 мг/кг массы тела. Активность РА оценивалась с помощью индекса DAS28-CRP(4). Оценка качества жизни пациентов проводилась на основании опросников ВАШ, HAQ и SF-36 на каждом из указанных визитов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ SPSS 20.0, выбор методов статистического анализа осуществляли по общепринятым правилам. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Все 18 включенных в исследование больных были женского пола, со средним возрастом $46 \pm 8,4$ лет, с развернутой или поздней стадиями заболевания, из которых 83,3% серопозитивны по ревматоидному фактору, 16,6% – АЦЦП-позитивны. У $2/3$ больных регистрировались III и IV рентгенологиче-

ские стадии. Большинство пациентов имели высокую активность воспалительного процесса (DAS28-CRP(4)>5,2), 2 и 3 функциональный класс. Все больные получали МТ в виде монотерапии в стабильной дозировке от 12,5 до 20 мг в неделю на протяжении 6 месяцев и более, а также различные нестероидные противовоспалительные препараты. 9 (50%) обследованных получали метилпреднизолон по 8 мг ежедневно. У 66,8% больных выявлялись внесуставные проявления в виде анемии легкой степени.

В ходе наблюдения отмечался выраженный позитивный эффект ИФ на активность РА, которому сопутствовало отчетливое улучшение показателей качества жизни. В частности, до начала лечения ИФ у 100% больных РА вызывал значительное снижение всех компонентов качества жизни: физического, эмоционального и социального. Кроме того, у всех обследованных пациентов была заметна общая тенденция улучшения клинических проявлений уже к 14 неделе наблюдения, становясь еще более выраженной к 54 неделе. Наблюдалось уменьшение интенсивности суставного синдрома, времени утренней скованности, боли и отечности пораженных суставов, что выражалось в уменьшении показателей ВАШ, определяемой пациентом, и DAS28-CRP(4). У большинства больных отмечено улучшение параметров качества жизни по специализированному опроснику HAQ и общему опроснику SF-36, особенно в отношении показателя физического здоровья. Динамика активности РА и показателей качества жизни представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Динамика показателей качества жизни у больных РА
на фоне комбинированной терапии (М ± σ)**

Показатель	0 неделя	14 неделя	54 неделя
DAS28-CRP(4), балл	5.5 ± 0.6	4.42 ± 1.4	3.03 ± 1.03*
ВАШ активности пациентом,	66.7 ± 12.1	43.3 ± 25.0	18.4 ± 10.4*
HAQ	1.4 ± 0.4	1.33 ± 0.53	1.2 ± 0.21*
SF-36, ментальный компонент	39.98 ± 9.2	38.3 ± 2.46	39.5 ± 5.6
SF-36, физический компонент	34.3 ± 9.2	37 ± 8.86	41.7 ± 6.5*

Примечание: *Достоверные различия между 0 и 54 неделями (p<0,05).

Выводы/заключение

Комбинированная терапия ИФ+МТ достоверно снижает активность РА. К концу 54-й недели все пациенты имели низкую или умеренную активность заболевания. К 54-й неделе на фоне терапии ИФ улучшается функциональная активность суставов, повышается качество жизни. Улучшение выполнения действий в повседневной жизни по HAQ, уменьшение общей активности заболевания, оцененной пациентами по ВАШ, улучшение общего здоровья по опроснику SF-36 были тесно взаимосвязаны с уменьшением активности заболевания по DAS28-CRP(4). Таким образом, комбинированная терапия ИФ+МТ значительно повысила эффективность лечения и существенно улучшила качество жизни больных с РА.

ПАНИКУЛИТЫ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Егорова О.Н.¹, Белов Б.С.¹, Раденска-Лоповок С.Г.², Сажина Е.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии

имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

²ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Панникулиты (Пн) – группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующиеся поражением подкожно-жировой клетчатки, и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно – двигательного аппарата и внутренних органов. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений выделяют септальный (СПн) и лобулярный панникулиты (ЛПн) с признаками васкулита и без такового.

Цель исследования: уточнить частоту и структуру Пн в ревматологической клинике с применением разработанного алгоритма обследования.

Материалы и методы. В исследование были включены 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст – $39,7 \pm 11,31$ и $41,2 \pm 12,57$ года соответственно), находившихся на амбулаторном и/или стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в 2007 – 2017 г.г. 273 (39,73%), более 10 лет – у 47 (6,84%) больных Пн. Для реализации поставленной цели нами был эмпирически разработан диагностический алгоритм Пн, который состоит из 3 этапов.

Результаты: В результате применения разработанного алгоритма СПн диагностирован у 427 больных (62%), ЛПн – у 243 (36%). В 9 (1 %) случаях подтвердить вариант Пн не представлялось возможным, у 8 больных данных за Пн не выявлено. Ведущими причинами Пн были саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и/или ткани легкого (синдром Лефгрена; 27%) и инфекции (26%), последние ассоциировались с узловой эритемой. Ассоциация Пн с ревматическими заболеваниями в нашей когорте наблюдалась в 20% случаев

Вывод: разработанный алгоритм позволяет верифицировать диагноз Пн и уточнить нозологическую принадлежность последнего у пациентов ревматологического профиля.

Ключевые слова: панникулиты, алгоритм обследования, в ревматологической клинике.

PANNICULITIS: ISSUES OF DIAGNOSIS

Egorova O.N.¹, Belov B.S.¹, Radenska-Lopovok S.G.², Sagina E.G.¹

¹FSBSI «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»,

Moscow, Russia

²FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Panniculitis (PN) is a group of heterogeneous inflammatory diseases characterized by lesions of subcutaneous fat, and often occurring with the involvement of the musculoskeletal system and internal organs. In accordance with the predominance of inflammatory changes, septal (SPN) and lobular panniculitis (LPN) with and without signs of vasculitis are isolated.

The aim of the study was to clarify the frequency and the structure of the PN in the rheumatology clinic with application of the developed algorithm of examination.

Materials and methods. The study included 687 patients with PN (613 women and 74 men, mean age $39,7 \pm 11,31$ and $41,2 \pm 12,57$ years, respectively) who were in outpatient and/or inpatient treatment in the IFSBI V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2007 – 2017. G. 273 (39,73%), more than 10 years – 47 (6,84%) patients with PN. To achieve this goal, we have empirically developed a diagnostic algorithm PN, which consists of 3 stages.

Results: as a result of application of the developed algorithm, SPN was diagnosed in 427 patients (62%), LPN – in 243 (36%). In 9 (1 %) cases it was not possible to confirm the variant of PN, in 8 patients data for PN were not revealed. The leading causes of PN were acute from of sarcoidosis (Löfgren syndrome; 27%) and infections (26%), the latter were associated with erythema nodosum. Association of PN with rheumatic diseases in our cohort was observed in 20% of cases

Conclusion: the developed algorithm allows to verify the diagnosis of PN and to clarify the nosological affiliation in patients with rheumatology profile.

Key words: panniculitis, the algorithm of examination, in rheumatology clinic.

Введение/цель

В современных условиях панникулиты (Пн) рассматривают, как группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно – двигательного аппарата и внутренних органов [1]. На сегодняшний день отсутствуют исследования по оценке встречаемости Пн в популяции в целом. Частота Пн в различных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в данной конкретной местности. Определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. [1-3].

Нередко Пн ассоциируется с ревматическими заболеваниями (РЗ). Так при системной красной волчанке (СКВ) он встречается в 1–5% случаев [3,2], системных васкулитах 0,5-1%, системной склеродермии (ССД) — 8% [4], дерматомиозите (Дм) — 10% [4], болезни Бехчета (ББ) — 25–50%

[3]. Единая общепринятая классификация Пн до настоящего времени отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках, выделяют септальный (СПн) и лобулярный панникулиты (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [2, 3].

Истинная клиническая и прогностическая значимость Пн при РЗ в настоящее время остается недооцененной. Становится очевидной настоятельная необходимость изучения Пн и РЗ.

Цель исследования: уточнить частоту и структуру Пн в ревматологической клинике с применением разработанного алгоритма обследования.

Материал и методы

В исследование были включены 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст – $39,7 \pm 11,31$ и $41,2 \pm 12,57$ года соответственно), находившихся на амбулаторном и/или стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в 2007 – 2017 г.г. Большинство пациентов были направлены в клинику Института по поводу болезненных воспалительных узлов на верхних/нижних конечностях и/или туловище. Направительные диагнозы включали узловатую эритему (УЭ, 59,09 %), «панникулит» (27,80%); РЗ (8,7%), в том числе СКВ (13,3%), ревматоидный артрит (РА) и ССД (по 11,6% каждое), Дм (10%), бБ и болезнь Шегрена (по 6,66 % каждое), анкилозирующий спондилит (3,33%), острую ревматическую лихорадку (1,66 %), эозинофильный фасциит (1,66%), идиопатический ЛПн (26,66 %), системный узелковый полиартериит (6,66%), а так же инфекционные и гнойные заболевания кожи и ПЖК (1,74%), онкозаболевания (1,31%), атерому (1,31 %). Среди обследованных больных Пн преобладали женщины (соотношение 8,2:1). Средний возраст начала болезни составил $34,2 \pm 4,18$ лет (27 – 62 года), средняя длительность заболевания – $17,4 \pm 6,4$ месяцев (0,2 – 672). При этом продолжительность болезни менее 12 месяцев была у 367 (53,42%) пациентов, от 1 до 5 лет – у 273 (39,73%), более 10 лет – у 47 (6,84%) больных Пн.

Для реализации поставленной цели нами был эмпирически разработан диагностический алгоритм Пн, который состоит из 3 этапов (рисунок 1).

На I этапе проводили рутинное обследование, доступное в большинстве стационаров России. В дальнейшем для подтверждения диагноза прибегали к специализированным методам обследования, применяемым в онкологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и т.д.

Результаты/обсуждение

В результате применения разработанного алгоритма в соответствии с существующей классификацией СПн диагностирован у 427 больных (62%), ЛПн – у 243 (36%). В 9 (1 %) случаях подтвердить вариант Пн не представилось возможным, у 8 больных данных за Пн не выявлено.

Ведущими причинами Пн были саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и/или ткани легкого (27%) и инфекции (26%), последние ассоциировались с УЭ. Ассоциация Пн с РЗ в нашей когорте наблюдалась в 20% случаев (рисунок 2).

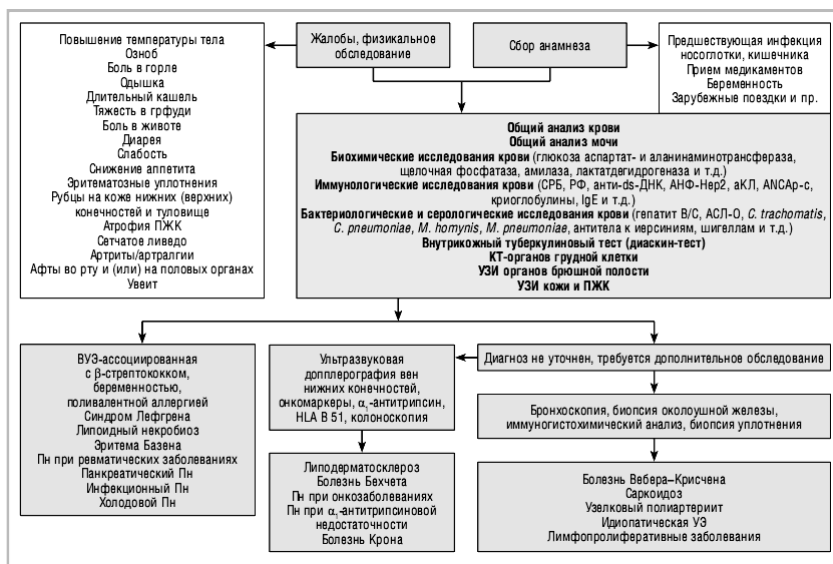


Рис. 1. Диагностический алгоритм панникулитов.



Рис. 2. Спектр диагнозов у больных Пн

При РЗ СПн выявлен у 43 больных (30,93%), ЛПн – 96 (69,06%). СПн преимущественно встречался при болезни Бехчета (42%), СКВ (19%) и РеА (16%), а также РА (9%), антифосфолипидном синдроме (АФС) и эозинофильном фасциите (по 5 % каждое), болезни Лайма и смешанном заболевании соединительной ткани (по 2 % каждое). ЛПн при РЗ чаще встречался в идиопатическом варианте (69,79%), при СКВ (35%), Дм (31%), РА (21%), а также АФС (2%) и ССД (1%).

Согласно полученным результатам, 59,23% пациентов наблюдались более года у дерматологов, терапевтов, хирургов-флебологов и других специалистов с диагнозами УЭ или Пн. Ревматическая патология была заподозрена только у 8,7% больных. Наши данные согласуются с результатом В.Кисаcіk и соавт.[5], которые наблюдали 78% пациентов с направительным диагнозом УЭ и 4% – РЗ.

На основании оценки информационной значимости тестов нами впервые разработан алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн, который состоит из 3 этапов (рис 1). Проводимые мероприятия I этапа позволили подтвердить диагноз в 52% случаев при вторичной УЭ, ассоциированной с БГСА, беременностью и аллергией; синдромом Лефгрена, липоидным некробиозом, эритемой Базена, Пн при РЗ, панкреатическом Пн, инфекционном и холодовом Пн. В дальнейшем на II этапе у 48% больных для подтверждения диагноза использовали специализированные методы обследования, применяемые в генетике, онкологии, гаст-

роэнтерологии и т.д. На данном этапе диагноз был верифицирован в 21% случаев при таких состояниях, как липодерматосклероз, Пн при онкозаболеваниях и $\alpha 1$ -антитрипсиновой недостаточности, болезни Крона, болезни Бехчета. В 27% случаев применяли исследования III этапа алгоритма, включавшие бронхоскопию, иммунохимию, биопсию кожи и ПЖК и/или околоушной железы, иммуногистохимию. На данном этапе подтверждены диагнозы саркоидоза, узелкового полиартериита, Пн-подобной Т-клеточной лимфомы, ИЛП.

Выводы/заключение

Таким образом, разработанный алгоритм позволяет верифицировать диагноз Пн и уточнить нозологическую принадлежность последнего в подавляющем большинстве случаев. По нашему мнению, применение данного алгоритма позволит оптимизировать процесс обследования больного с Пн с целью своевременной диагностики и, следовательно, раннего назначения адекватной терапии.

Список литературы

1. Вербенко Е.В. Спонтанный панникулит. В кн: Скрипкин Ю.К. (ред.) Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. М: Медицина, 1995, т.2:399-410.
2. Ter Poorten M.C., Thiers B.H. Panniculitis. *Dermatol. Clin.* 2002,20(3): 421–433.
3. Wick MR Panniculitis: A summary. *Semin Diagn Pathol*, 2017,34(3):261-272.
4. Hansen CB1, Callen JP. Connective tissue panniculitis: lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma. *Dermatol Ther*, 2010, 23(4): 341-349.
5. Kisacik B, Onat AM, Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. *RheumatolInt.*, 2013,33(2):315-318.
6. Mert A.,Kumbasar H., Ozaras R. et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4):563-570.

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА
ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ**

**Заводовский Б.В., Кравцов В.И., Сивордова Л.Е.,
Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.**

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

Целью исследования было изучение клинической эффективности и безопасности немулекса[®], его влияние на активность воспалительного процесса, показатели иммунитета при остеоартрозе (ОА) по сравнению с другими широко применяемым нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП): диклофенаком натрия, индометацином, ибупрофеном. В исследование было включено 90 больных гонартрозом, которые были разделены на 4 группы. Пациенты первой группы получали немулекс[®] (n=30), второй – диклофенак натрия (n=20), третьей – индометацин (n=20), 4-й – ибупрофен (n=20). В результате исследования было выяснено, что немулекс[®] эффективно снимает болевой синдром при остеоартрозе, не уступает другим противовоспалительным препаратам по анальгетическому, противовоспалительному эффекту, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления, оказывая при этом более быстрый анальгетический эффект проявляющийся в среднем на 2 суток быстрее, чем другие НПВП. Частота и выраженность побочных эффектов при применении немулекса[®] достоверно не отличаются от других противовоспалительных средств и не требуют его отмены.

Ключевые слова: остеоартроз, немулекс, нимесулид, индометацин, диклофенак натрия, ибупрофен, нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром.

**COMPARISON OF EFFICIENCY AND SAFETY OF NONSTEROID
ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN TREATMENT
OF JOINT SYNDROME IN OSTEOARTHRORSE**

**Zavodovsky B.V., Kravtsov V.I., Sivordova L.E.,
Polyakova J.V., Akhverdyan Y.R.**

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

Our purpose was to research clinical efficiency of nemulex®(nimesulide), its influence on activity of inflammatory process, parameters of immunity in osteoarthritis (OA) in comparison with others widely used non steroid antiinflammation drugs (NSAIDs): diclofenac of a sodium, indomethacin, ibuprofen, and also to specify the mechanism of action of the given preparations. 90 patients OA were included in research which were divided into 4 groups. The patients of 1 group received nemulex® (n = 30), second – diclofenac of a sodium (n = 20), third – Indomethacin (n = 20), 4-th – Ibuprofen (n = 20). As a result of research was found out, that nemulex® effectively takes out a pain set of symptoms at a osteoarthritis, does not concede to anothers NSAIDs on analgetic, antiinflammation effect, positive influence on laboratory attributes of an inflammation, rendering thus faster analgetic effect shown on the average on 2 day is faster, than others NSAIDs. The frequency of by-effects at application nemulex® authentically does not differ from others NSAIDs.

Key words: osteoarthritis, nemulex, nimesulide, indomethacin, diclofenac of a sodium, ibuprofen, non steroid antiinflammation drugs, pain.

Введение/цель

Остеоартроз (ОА) является наиболее частым хроническим дегенеративно-дистрофическим заболеванием суставов [2,6,7]. Для лечения суставного синдрома при ОА рекомендуется применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4,5]. Фармакологический рынок России насыщен лекарственными средствами этого класса, причем десятки оригинальных препаратов, существенно отличающихся по своим фармакологическим свойствам, дополняются множеством дженериков [8]. Относительно новым пероральным дженерическим препаратом нимесулида является немулеск® производства компании «Сотекс». Его влияние на активность воспалительного процесса, показатели иммунитета при остеоартрозе, а также уточнение механизма действия представляется актуальной задачей.

Целью настоящего исследования было изучить клиническую эффективность немулескса®, его влияние на активность воспалительного процесса, интенсивность болевого синдрома по сравнению с другими широко применяемым НПВП.

Материал и методы

В исследование было включено 90 больных гонартрозом, из них 67 женщин и 23 мужчины в возрасте от 18 до 74 лет. Средний возраст больных составлял $56,73 \pm 8,89$ лет.

Критерии включения: Возраст от 18 до 79 лет. Наличие у пациента гонартроза в соответствии критериями, рекомендованным национальным руководством [1,3]. Диагноз синовита устанавливали на основании клинических критериев, разработанных в Институте ревматологии РАМН, а также данных ультразвукового исследования суставов [2]. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: Уровень лейкоцитов $< 3,5 \times 10^9/\text{л}$ или уровень нейтрофилов $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$. Любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 недель. Беременные или кормящие. Наличие клинически значимого заболевания.

Все пациенты обследовались при включении в исследование и по окончании курса лечения. Регистрировались любые побочные явления (характер, выраженность, тяжесть). Эффективность и переносимость оценивалась по динамике индекса WOMAC, выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), учитывалась субъективная оценка выраженности заболевания по 100-бальной шкале, а также качества жизни врачом и пациентом. Кроме того оценивались число и выраженность побочных эффектов, количество больных, вышедших из исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета «STATISTICA 8.0».

Результаты/обсуждение

Для изучения эффективности НПВС в терапии гонартрозом больные были разделены на 4 группы. Пациенты 1 группы получали немулеск® ($n=30$) в дозе 200 мг/сутки. Больные 2-й группы получали диклофенак натрия ($n=20$) в дозе $143,9 \pm 6,81$ мг/сут, 3-й – индометацин ($n=20$) в дозе $134,3 \pm 8,50$ мг/сут, 4-й – ибупрофен ($n=20$) в дозе $822,3 \pm 73,78$ мг/сут. Длительность непрерывного приема препарата зависела от индивидуальной клинической ситуации и составляла 10 – 15 дней. Больные различных групп достоверно не отличались друг от друга по интенсивности суставного синдрома, характеру течения, степени ФНС, активности, R'стадии заболевания ($p>0,05$).

Все назначаемые препараты вызвали достоверное снижение индекса WOMAC, выраженности болевого синдрома по ВАШ, выраженности заболевания, а также статистически значимое повышение качества жизни. Во всех четырех группах и врач, и больной чаще оценивали эффект от проводимой терапии как хороший и очень хороший. Наиболее высокую субъективную оценку получил немулеск[®], однако различия с другими группами были статистически незначимыми ($p>0,05$). Однако, при применении немулеска[®] наблюдалось достоверно более быстрое купирование острого суставного синдрома по сравнению с другими препаратами.

Наилучшей переносимостью отличался ибупрофен, наихудшей – индометацин (частота побочных эффектов – 5 и 15% соответственно). Немулеск[®] занимал промежуточное место среди этих препаратов, побочные эффекты наблюдались у 4 пациентов (13% случаев): у 3 больных имели место нерезко выраженные диспепсические расстройства, у 1 – подъем артериального давления.

Таким образом, немулеск[®] может быть успешно использован при лечении суставного синдрома при остеоартрозе как препарат, обладающий быстрым и выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом. По сравнению с другими НПВП он оказывает более быстрый анальгетический эффект. Частота побочных эффектов при его применении достоверно не отличается от других НПВП, они нерезко выражены и в большинстве случаев не требуют отмены препарата.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.
2. Лиля А.М. Современные аспекты диагностики и лечения остеоартроза / А.М.Лилля, В.И.Мазуров, Г.К.Мациевская, Е.П.Иливанова // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2004. – № 1. – С. 8–12.
3. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.:ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 737 с.
4. Сивордова Л.Е и соавт. Анализ эффективности эторикоксиба и мелоксикама в терапии болевого синдрома у больных гонартрозом /

Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, Г.И. Кравцов, В.А. Поляков, Б.В. Заводовский // Российский журнал боли. 2018. № 2 (56). С. 187-188.

5. Bourque P. Arthrosis pain, limits and functional incapacity in the aged / P.Bourque, J.Dionne, S.Pakzad // Can. J. Aging. 2006. – Vol. 25. – № 4. – P. 401-412

6. Chrubasik S. Difference in treatment response of osteoarthritic pain in the hip and knee / S.Chrubasik, A.Black // Clin. Rheumatol. 2004. – Vol. 23. – № 3. – P. 274.

7. Zhang Y.Epidemiology of osteoarthritis / Y.Zhang, J.M.Jordan // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2008. – Vol. 34. – № 3. – P. 515-529.

8. Zborovskaya I.A., Zborovsky A.B., Lapina V.A. et al. Application of strontium ranelate in treatment of osteoporosis in women with osteoarthrosis // Annals of the Rheumatic Diseases. 2009. T. 68.

САКРОИЛИИТ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

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

Охроноз – редкое наследственное заболевание, обусловленное избыточным отложением в различных тканях гомогентизиновой кислоты в связи с отсутствием фермента гомогентизиназы. Клинические проявления охроноза могут быть разнообразны, спектр заболеваний для дифференциальной диагностики очень широк и включает дорсопатию пояснично-крестцового отдела позвоночника, остеоартроз, анкилозирующий спондилит. Приведен клинический пример двустороннего сакроилиита у пациента с охронозом.

Ключевые слова: Охроноз, клиника, диагностика и лечение.

SACROILITIS IN METABOLIC DISEASES: CLINICAL OBSERVATION

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

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

Ochronosis – is a rare genetic disease characterised by a high level of homogentisic acid in different tissues. The clinical presentation of ochronosis is heterogeneous, and the spectrum of differential diagnoses is broad, including osteoarthritis, ankylosing spondylitis and others. The case of ochronosis with sacroiliitis is presented with analysis of typical clinical features, diagnostic criteria and treatment approaches.

Key words: ochronosis, clinic, diagnostics, treatment

Введение/цель

Охроноз – наследственное заболевание, обусловленное избыточным отложением в различных тканях гомогентизиновой кислоты в связи с отсутствием фермента гомогентизиназы; наследуется по рецессивному, сцепленному с полом типу. Гомогентизиновая кислота (продукт метаболизма фенилаланина и тирозина) в большом количестве выводится из организма с мочой и потом, а также откладывается в тканях (преимущественно в хряще), где она полимеризуется и, накапливаясь, окрашивает ткани в желто-коричневатый, охрянистый цвет. Пигментация обнаруживается также в склере и роговице глаза, интима аорты и

внутренней оболочке артерий, барабанной перепонке, клапанах сердца, ткани почек, предстательной железе, сухожилиях и связках.

Первым и наиболее постоянным признаком охроноза является алкаптонурия — свойство мочи темнеть при добавлении щелочи или при стоянии на воздухе. Очень характерным признаком охроноза у взрослых является сероватая пигментация ушных раковин, которая иногда имеет фиолетовый оттенок. Остальные клинические симптомы охроноза обусловлены отложением гомогентизиновой кислоты в тканях, что приводит к дистрофическим изменениям. Этот процесс развивается относительно медленно, поэтому первые жалобы появляются обычно лишь в возрасте около 40 лет. В наибольшей степени при охронозе поражаются межпозвоночные диски, преимущественно в поясничном отделе позвоночника. Особенностью патологического процесса при охронозе является кальциноз межпозвоночных дисков, прогрессирование которого значительно нарушает состояние больных. Отмечаются клинические и рентгенологические проявления, свойственные остеохондрозу позвоночника: боли, скованность, ограничение движений. Позднее появляются признаки поражения суставов (чаще коленных, тазобедренных и плечевых). Клинические симптомы и рентгенологические изменения схожи с таковыми при остеоартрозе. Диагноз основывается на выявлении алкаптонурии, а также характерных признаков поражения опорно-двигательного аппарата и типичной пигментации ушных раковин.

Специфическое лечение не разработано. Назначают нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы. Имеются сообщения об эффективном действии аскорбиновой кислоты в больших дозах, которая улучшает метаболизм гомогентизиновой кислоты. Течение прогрессирующее, прогноз, как правило, неблагоприятный, определяется выраженностью поражения опорно-двигательного аппарата.

Цель работы: показать важность дифференциальной диагностики у пациентов с воспалительной болью в позвоночнике и наличием двустороннего сакроилиита.

Материал и методы

Приводим клинический пример пациента с двусторонним сакроилиитом, которому в результате дифференциальной диагностики был установлен правильный диагноз и назначена соответствующая терапия.

Пациент Б., 62 лет, обратился в клинику кафедры факультетской терапии в октябре 2017 г. с жалобами на боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, скованность в позвоночнике в утренние часы. Из анамнеза заболевания известно, что пациент с 30 лет отмечал появление пигментированных уплотнений в ушных раковинах, которые были в 1989 г удалены хирургическим путем. Затем появились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, лечился у нейрохирурга – в 1998 г оперативное удаление грыж дисков L4-S1, в 1999 г – спондилодез L3-S1, с последующим удалением конструкции. В связи с тяжелым дегенеративным поражением обоих коленных суставов, в 2009 г потребовалось тотальное эндопротезирование обоих коленных суставов. В 2017 г стал отмечать появление воспалительных болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, был госпитализирован на ревматологические койки клиники кафедры факультетской терапии для исключения анкилозирующего спондилита.

При поступлении состояние пациента относительно удовлетворительное. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания, индекс массы тела 23. Кожа обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены, пигментация ушных раковин, а также склеры и роговицы обоих глаз. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в минуту. Сердце – тоны ритмичные, выслушивается громкий систолический шум на верхушке и в точке Боткина, частота сердечных сокращений 76 в минуту, артериальное давление 130/80 мм.рт.ст. Видимых экссудативных явлений в суставах не выявлено, движения в суставах и позвоночнике в полном объеме. Отеков нет.

Во время госпитализации пациенту проведено комплексное клинικο-лабораторное обследование – выполнена магниторезонансная томография илеосакральных сочленений – выявлена картина двустороннего сакроилиита II стадии, при эхокардиографическом исследовании – кальциноз створок аортального и митрального клапанов, аортальный стеноз I степени. Рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена гепатомегалия, диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Следует отметить отсутствие воспалительных изменений в

анализах крови, отрицательный анализ крови на ревматоидный фактор, нормальные показатели уровня С-реактивного белка. Анализ крови на наличие HLA-B27, показал отрицательный результат.

Результаты/обсуждение

На основании полученных данных, а также наличия в анамнезе тяжелого дегенеративного поражения суставов, потребовавшего оперативного лечения, наличия поражения позвоночника, позднего дебюта хронической боли в пояснично-крестцовой области (в 62 года), указание пациента на образование пигментированных уплотнений в ушных раковинах, которые были удалены хирургическим путем, поражения клапанов сердца, отсутствие лабораторных показателей воспалительной активности, был установлен диагноз: Охроноз, с поражением кожи (пигментация ушных раковин), суставов (вторичный остеоартроз коленных суставов, состояние после тотального эндопротезирования обоих тазобедренных суставов), поражением позвоночника, илеосакральных сочленений (двусторонний сакроилиит, ST), ушных раковин (состояние после оперативного лечения), поражением сердца (аортальный стеноз I ст). Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема нестероидных противовоспалительных препаратов, высоких доз витамина С, регулярных занятий лечебной физкультурой.

Выводы/заключение

Таким образом, данное клиническое наблюдение показывает необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики у пациентов с воспалительной болью в позвоночнике и наличием двустороннего сакроилиита для установления правильного диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Список литературы

1. Ревматология [Электронный ресурс]: Клинические рекомендации / Под ред. акад. РАМН С.Л. Насонова – 2-е изд., испр. и доп. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011 г. – 752 с.
2. Gurkanlar D et al. Ochronosis and lumbal disk herniation. Acta Neurochir (Wien) 2006 Aug; 148 (8)

МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Калинина Е.В., Бабаева А.Р., Левицкая А.В., 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 коморбидной патологии. Преобладает кардиоваскулярная патология, на втором месте заболевания желудочно-кишечного тракта, анемия.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, коморбидность, мультиморбидность.

MULTIMORBIDITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Kalinina E.V., Babaeva A.R., Levickaya A.V., Zvonorenko M.S.
FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

The aim of this data to study the pattern and rate of comorbid diseases in patients with rheumatoid arthritis (RA). The high rate of comorbidity was noted in patients with RA. The pattern of comorbidities shows a preponderance of cardiovascular diseases and gastrointestinal tract lesion.

Key words: rheumatoid arthritis; comorbidity; multimorbidity.

Введение/цель

Одним из самых распространенных заболеваний, встречающихся в общей популяции с частотой от 0,5% до 2%, является ревматоидный артрит (РА). Несмотря на использование современных средств лечения, включающих синтетические базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), продолжительность жизни больных РА существенно не изменилась. Не учитывая вклад мультиморбидного окружения, невозможно полностью реализовать стратегию «Лечение до достижения цели» (Treat to target – T2T) как для организма в целом, так и для РА в частности.

Целью работы явилось изучение структуры и частоты коморбидных состояний у больных РА в исследуемой популяции, их взаимосвязи с эффективностью терапии.

Материал и методы

В исследование включены 117 больных РА: 97 женщин (82,9%) и 20 мужчин (17,1%), находившихся на лечении на ревматологических койках ГУЗ КБ № 4 в период с 2014 по 2018 г. (средний возраст 56,1±11,5 года), продолжительность РА – 9,4±8,8 года. Обследование включало оценку активности заболевания и эффективности терапии (по критериям Европейской антиревматической лиги – EULAR) с использованием индекса DAS 28, рентгенографию пораженных суставов, общий и биохимический анализ крови. У всех пациентов определялся уровень ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови, у 75,9 % больных – уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). На момент включения в исследование раннюю стадию РА имели 23,1% больных. 96 пациентов (82,05%) были серопозитивны по РФ, у 60 пациентов (51,28%) были обнаружены в крови АЦЦП. У большинства пациентов РА наблюдалась высокая и умеренная активность: у 59 пациентов (50,42%) – индекс DAS 28 >5,1, у 57 (48,71%) – умеренная активность- индекс DAS 28 от 3,2 до 5,1. Только у одного пациента (0,85%) наблюдалась низкая активность РА.

Результаты/обсуждение

Сопутствующая патология была выявлена у 87,7% пациентов РА, у 56,6 % было сочетание нескольких коморбидных состояний (чаще всего поражение желудочно-кишечного тракта и кардиоваскулярная патология). Самая высокая частота встречаемости была у кардиоваскулярной патологии (87,6%). Так, артериальная гипертензия наблюдалась у 69 пациентов (58,97%), ишемическая болезнь сердца у 21 пациента РА (17,94%) – преобладали стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) и ишемическая кардиомиопатия. На втором месте в структуре коморбидности у больных РА стояла патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 72 человека (61,53%). Наиболее часто регистрировались заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки – у 40 пациентов (55,56%). Многие пациенты с воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, в дебюте РА длительное время принимали ГКС в дозе 10 мг/сут и выше. Вирусное поражение печени (хронический вирусный гепатит С и

хронический вирусный гепатит В) было выявлено у 2-х пациентов РА (1,7%). Наличие хронической вирусной инфекции ограничивает врача в назначении БПВП и ГИБП. На 3-ем месте по частоте встречаемости была анемия легкой или средней степени тяжести – выявлена у 36 пациентов РА (30,79%), чаще всего анемия носила смешанный характер (аутоиммунная, железодефицитная). Эндокринная патология наблюдалась у 17 пациентов (14,53%) - в структуре преобладал сахарный диабет у 13 пациентов, чаще 2 типа (12 пациентов), у 4-х пациентов было поражение щитовидной железы- хронический аутоиммунный тиреоидит. Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, ограничивающие применение БПВП и ГИБП встречались у 15 пациентов (12,82%). Хронические заболевания органов дыхания встречались редко, так в общей структуре мультиморбидности, они составили 3,41 % (4 пациента с хронической обструктивной болезнью легких).

Выводы/заключение

Таким образом, сопутствующая патология, согласно проведенному анализу, выявлена у 87,7% пациентов. В структуре коморбидности преобладает кардиоваскулярная патология. Наличие мультиморбидности является одним из значимых факторов, влияющих на терапию пациентов, определение показаний к назначению БПВП и ГИБП, частоту госпитализаций пациента, определяет прогноз заболевания и требует взаимодействия между врачами различных специальностей.

ИССЛЕДОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО НЕСФАТИНА-1, В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Квливидзе Т.З.¹, Заводовский Б.В.², Полякова Ю.В.²,
Сивордова Л.Е.², Ахвердян Ю.Р.²**

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

В своей работе мы исследовали уровни сывороточного несфатина-1 у пациентов с ревматоидным артритом. Изучалась зависимость несфатина -1 от различных клинических проявлений ревматоидного артрита.

Ключевые слова: несфатин-1, ревматоидный артрит

INVESTIGATION OF SERUM NESFATIN-1, IN BLOOD OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Kvlividze T.Z.¹, Zavodovskii B.V.², Polyakova Y.V.²,
Sivordova L.E.², Akhverdyan Y.R.²**

¹FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia;

²FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia

In the work, we examined serum nesftin-1 levels in patients with rheumatoid arthritis.

The dependence of nesfatine-1 on various clinical manifestations of rheumatoid arthritis was studied.

Key words: nesftin-1, rheumatoid arthritis

Введение/цель

Недавние исследования гормонов жировой ткани – адипокинов, таких как фетуин, висфатин и лептин и др., показали их большое значение в

развитии воспаления, патологии сердечно сосудистой системы, эндокринных заболеваний и дало возможность использования их для диагностики данных состояний(1,2,3). Между тем малоизученным вопросом является роль несфатина-1(НФ-1) в патогенезе ревматоидного артрита (РА) (4,5).

Цель: Изучение концентрации несфатина -1 в сыворотке крови пациентов с РА для получения информации о зависимости уровня НФ-1 от клинических проявлений и лабораторных показателей, отражающих активность ревматоидного артрита.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 110 пациентов с РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010 года. Контрольная группа состояла из 60 человек: 33 женщин и 27 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет. Обследованные лица были практически здоровы, не имели заболеваний суставов и не предъявляли жалоб, указывающих на наличие заболеваний суставов. Уровень НФ-1 в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (RaiBiotech, cat№ EIA-Nesf-1). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 10.0 для Windows». Количественные данные обрабатывали с использованием параметрического Т-критерия достоверности Стьюдента, качественные данные – с использованием критерия достоверности «хи-квадрат».

Результаты/обсуждение

Средний уровень несфатина в сыворотке крови у здоровых лиц составил $31,61 \pm 3,17$ нг/мл ($M \pm \sigma$). Уровень нормальных значений НФ-1 у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 25,27 до 37,95 нг/мл. Достоверных различий в уровне несфатина от пола, возраста и индекса массы тела выявлено не было ($F=0,99$ и $p=0,46$).

Средний уровень НФ-1 у больных с РА составил $50,49 \pm 34,05$ нг/мл и был достоверно выше, чем у доноров.

Мы изучили уровень НФ-1 в сыворотке крови больных РА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровень несфатина-1 при различных клинических проявлениях ревматоидного артрита

Параметр	Число больных РА n-110	Уровень несфатина-1, нг/мл ($M \pm \sigma$)	Достоверность различий с донорами
По наличию РФ			
Серонегативность по РФ	65(59%)	38,30 $\pm$ 2,43	0,326
Серопозитивность по РФ	45 (41%)	68,09 $\pm$ 6,28	<0,001
Активность заболевания по DAS28			
0	26(24%)	35,36 $\pm$ 3,58	0,984
I	11(10%)	48,18 $\pm$ 11,37	0,445
II	64(58%)	52,86 $\pm$ 4,33	0,0006
III	9(8%)	80,09 $\pm$ 13,91	0,00004
Наличие эрозий			
Эрозивный	33(30%)	56,08 $\pm$ 7,71	0,0003
Неэрозивный	77(70%)	48,09 $\pm$ 3,25	0,0027
Наличие антител к цитрулированному пептиду			
Серопозитивность по АЦЦП	73(66%)	55,36 $\pm$ 3,64	<0,001
Серонегативность по АЦЦП	37(34%)	40,87 $\pm$ 3,64	0,263
Форма заболевания			
С внесуставными проявлениями	86(78%)	53,14 $\pm$ 3,76	<0,001
С суставными проявлениями	24(22%)	40,99 $\pm$ 6,05	0,365
Продолжительность болезни			
(от 1 года до 4 лет)	30 (27%)	46,02 $\pm$ 4,76	0,136
(от 5 лет до 9 лет)	26(24%)	42,55 $\pm$ 6,010	0,403
(более 10 лет)	54(49%)	56,79 $\pm$ 5,24	0,00004

Рентгенологическая стадия по Steinbrocker			
St I	7(6%)	53,48±13,78	0,421
St II	45(41 %)	48,38±5,99	0,055
St III	54(49%)	52,10±3,93	0,004
St IV	4 (4%)	47,10±14,78	0,88
Функциональный класс			
I	36(33%)	41,60±3,67	0,387
II	67(61%)	55,70±4,70	<0,001
III	7(6%)	59,80±13,83	<0,001

Мы также изучили уровень НФ-1 в сыворотке крови испытуемых в зависимости от лабораторных показателей, отражающих активность РА. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Взаимосвязь между лабораторными показателями,
отражающими активность ревматоидного артрита
и уровнем несфатина-1 в сыворотке крови**

Параметр	Коэффициент корреляции(r) с несфатином-1	Достоверность(p)
Скорость оседания эритроцитов	0,1937	0,043
С-реактивный белок	0,214	0,025
Карбокси-теминальный телопептид 2 типа	0,0566	0,557
N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа	0,2180	0,022
25-ОН-витамин Д	0,125	0,122
С-телопептид коллагена 1 типа	0,1566	0,102

Выводы/заключение

Повышенный уровень несфатина в сыворотке крови был обнаружен у 66 пациентов с РА из 110, что составило 60% случаев. Выявлена достоверная связь между уровнем НФ-1 в сыворотке крови и лабораторными маркерами воспаления при РА. У пациентов, имеющих высокий уровень не-

сфатина, были выявлены более высокие концентрации СРБ и СОЭ, что косвенно подтверждает данные о наличии у несфатина провоспалительных свойств.

Из результатов нашего исследования следует, что уровень НФ-1 у больных с РА достоверно выше, чем у здоровых людей. Более высокий уровень несфатина у больных РА характерен для пациентов с более высокой степенью активности по DAS28, серопозитивностью по РФ и продолжительностью болезни более 10 лет.

Результаты нашего исследования можно применить для повышения качества диагностики РА.

Можно предположить, что возможность ингибирования гормональной активности НФ-1 создаст предпосылки для создания специфических ингибиторов НФ-1, которые в свою очередь могут стать новым классом терапевтических средств для лечения РА.

Список литературы

1. Зборовская И.А., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Кононов В.Е. Прогностическое значение определение уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеоартрозом // Медицина труда и промышленная экология. -2013.-№1.-С.34-38
2. Павлова А.Б., Ахвердян Ю.Р., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов // Медицина труда и промышленная экология. -2013. №1.-С.38-41
3. Wajchenberg, B.L., Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21, 697-738
4. Morena Scotece, Javier Conde, Vanessa Abella, Veronica Lo'pez, Francisca Lago, Jesu's Pino NUCB2/nesfatin-1: A New Adipokine Expressed in Human and Murine Chondrocytes with Pro-Inflammatory Properties, An In Vitro Study DOI 10.1002/jor.22585
5. Foo K, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience.* 2008; 156: 563-579.

**НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ.
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

**Кравцов В.И., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.,
Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.**

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

В статье представлены данные о клинико-патогенетическом значении уровня окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним при остеоартрозе, которые определялись иммуноферментным методом (ELISA-test) до и после лечения. Для оценки состояния суставов использовались индексы WOMAC, Lequesne при гонартрозе и коксартрозе, индекс Драйзера при остеоартрозе кистей. При обследовании 130 больных остеоартрозом был выявлен повышенный уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в сыворотке крови у 60 и 29% пациентов соответственно. В нашем исследовании для больных, имеющих высокие уровни изучаемых показателей, были характерны формы заболевания с выраженными рентгенологическими и функциональными изменениями суставов. Таким образом, можно предположить, что окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к ним играют важную роль в патогенезе остеоартроза.

Ключевые слова: окисленные липопротеины низкой плотности, антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, индекс WOMAC, индекс Lequesne, индекс Драйзера, остеоартроз, гонартроз, коксартроз.

**DISORDERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH
OSTEOARTHRITIS. CLINICAL-PATHOGENIC VALUE**

**Kravtsov V.I., Sivordova L.E., Polyakova J.V.,
Akhverdyan Y.R., Zavadovsky B.V.**

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after
A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

We obtained data on clinical and pathogenetic significance of the level of oxidized low-density lipoprotein (oLDL) and their antibodies (anti-oLDL) in osteoarthritis (OA). oLDL and anti-oLDL determination was performed with enzyme immunoassay (ELISA-test) before and after treatment. To assess the state of the joints we used indexes WOMAC, Lequesne gonarthrosis and coxarthrosis, Dreiser index for osteoarthritis of brushes. Pain intensity, duration, and severity of stiffness and functional ability of the patient were assessed by visual analog scale. In the study of 130 patients with

OA we noted elevated levels oLDL and their antibodies in the sera of 60 and 29% of patients respectively. Increased concentrations were associated with more severe OA. We assume that this is due to damage of biopolymers that form cell membranes and tissues around the cartilage. It is known that more intensive lipid peroxidation increases the severity of oxidative damage. Oxidized LDL have immunogenic properties, which may lead to the induction of an antibody production to lipoproteins and stimulate autoimmune inflammation. In our study patients with high levels of the oLDL and anti-oLDL had forms of the disease with more severe radiographic and functional changes in the joints. Thus, it can be assumed that oxidized low-density lipoproteins and antibodies to them play an important role in the pathogenesis of osteoarthritis.

Keywords: oxidized low-density lipoprotein, antibodies to oxidized low-density lipoprotein, index WOMAC, index of Lequesne, index Dreiser, osteoarthritis, gonarthrosis, coxarthrosis.

Введение/цель

В настоящее время некоторые исследователи рассматривают ОА, как системную метаболическую болезнь, являющуюся частью метаболического синдрома [1,2,3]. Метаболический синдром представляет собой комплекс многих сцепленных на биохимическом и физиологическом уровне факторов, которые обуславливают суммарный риск многих заболеваний, прежде всего таких, как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ОА [4,5]. Одну из ключевых ролей в прогрессировании метаболического синдрома и развитии клинических его проявлений играют окисленные липопротеины низкой плотности (oЛПНП) [6]. Перекисная модификация ЛПНП сопровождается существенным повышением их иммуногенности, в результате чего начинают образоваться антитела к oЛПНП (анти-oЛПНП), которые могут являться дополнительным фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний. В последние годы показано, что oЛПНП могут активировать Т-клетки, что приводит к выработке цитокинов, которые могут контролировать активность макрофагов, секрецию металлопротеиназ, модулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, образование окиси азота, апоптоз, индуцируют активацию эндотелия и вызывают гибель хондроцитов[7,8].

Цель исследования: изучить клинико-патогенетическое значение уровня oЛПНП сыворотки крови и антител к ним при ОА.

Материал и методы

Обследовано 175 человек, из которых 130 больных ОА и 45 практиче-

ски здоровых лиц, составивших группу сравнения. В исследование включались пациенты, давшие добровольное письменное информированное согласие на участие.

Больные ОА были в возрасте от 34 до 77 лет, из которых 78 (60%) – женщин и 52 (40%) – мужчин. Средний возраст женщин с ОА составил $49,26 \pm 3,89$ лет, мужчин – $51,31 \pm 4,03$ лет и был сопоставим с лицами контрольной группы. Контрольная группа состояла из 25 женщин и 20 мужчин, не имеющих жалоб на боли в суставах в течение всей жизни и без клинических проявлений ОА. Анти-оЛПНП и оЛПНП определялись иммуноферментным методом до и после лечения. Для оценки состояния суставов при ОА использовались индексы WOMAC, Lequesne. Функциональные индексы Lequesne для гонартроза и коксартроза оценивались отдельно. Для оценки функционального состояния суставов кистей использовался индекс Драйзера. Интенсивность боли, длительность и выраженность скованности, функциональные способности больного оценивались по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Индексы оценивались по опросникам с градацией ответов по балльной системе, результаты учитывались по сумме показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов "Statgraphics 3.0", "Statistica 6.0 for Windows", непараметрического метода анализа с коэффициентом корреляции Спирмена.

Результаты/обсуждение

Средний уровень оЛПНП в сыворотке крови здоровых людей составил $114,3 \pm 4,2$ нг/мл, анти-оЛПНП – 324 ± 14 мЕд/мл. Уровень нормальных показателей, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 60 до 168 нг/мл – для оЛПНП, и от 244 до 404 мЕд/мл – для анти-оЛПНП. Частота выявления оЛПНП у здоровых лиц составила 4,4% (2 человека), анти-оЛПНП – 2,2% (1 человек).

Повышенный уровень оЛПНП в сыворотке крови больных ОА был обнаружен у 78 (60%), анти-оЛПНП – у 38 (29%) пациентов, что было статистически значимо чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Средний уровень оЛПНП у больных ОА составил $252,2 \pm 3,4$, анти-оЛПНП – $484,5 \pm 12,5$ мЕд/мл, что статистически значимо превышало показатели здоровых лиц ($p = 0,0014$ и $p < 0,001$ соответственно). Были изучены исходные уровни

олПНП и анти-олПНП в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от возраста и пола. Обнаружено достоверное ($p<0,01$) повышение уровня олПНП и анти-олПНП в сыворотке крови у больных ОА старше 50 лет. Средний уровень олПНП в сыворотке крови у мужчин составил $257,6\pm 3,7$ нг/мл, у женщин – $251,6\pm 3,8$ нг/мл. Средний уровень анти-олПНП в сыворотке крови у мужчин составил $472,8\pm 13,7$ мЕд/мл, у женщин – $489,8\pm 13,8$ мЕд/мл ($t=0,83$; $p>0,05$). Таким образом, уровень олПНП и анти-олПНП в сыворотке крови больных ОА не зависит от пола пациентов. Наиболее высокий уровень олПНП и анти-олПНП обнаружен у больных ОА старших возрастных групп (от 50 до 77 лет).

Установлено, что уровень олПНП у больных ОА достоверно ($p<0,05$) выше, чем у здоровых лиц во всех группах, кроме ОА с рентгенологической стадией I. У больных с высоким уровнем анти-олПНП в сыворотке крови статистически значимо чаще преобладал полиостеоартроз, с вторичным синовитом, с продолжительностью заболевания более 10 лет, рентгенологической стадией III и IV, с III классом функциональной недостаточности суставов.

Выводы/заключение

Высокие показатели уровня олПНП выявлены у 60%, анти-олПНП у 29% больных ОА. Для этих пациентов были характерны: моно и олигоартроз, с длительностью заболевания более 5 лет, III и IV рентгенологической стадией заболевания, III классом функциональной недостаточности суставов. Повышенный уровень анти-олПНП наблюдался у пациентов с полиостеоартрозом с наличием вторичного синовита, длительностью заболевания более 10 лет, III рентгенологической стадией заболевания, II–III классом функциональной недостаточности суставов. Таким образом, можно предположить, что олПНП и анти-олПНП могут играть важную роль в патогенезе остеоартроза.

Список литературы

1. Александров А.В., Грехов Р.А., Шилова Л.Н. [и др.] Новые возможности повышения качества ранней диагностики ревматических заболеваний // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11-12. – С.255-258.

2. Денисов, Л. Н., В. А. Насонова, Г. Г. Корешков [и др.] Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний // Тер. Архив. – 2010. – № 10. – С. 34-37.
3. Мартемьянов В.Ф., Бедина С.А., Мозговая Е.Э. [и др.] Активность ферментов пуринового метаболизма в лимфоцитах больных остеоартрозом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 5-3. С. 412-416.
4. Носкова А.С., Красивина И.Г., Долгова Л.Н. Абдоминальное ожирение как фактор развития остеоартроза коленного сустава // Тер. Архив. – 2007. – Том 79. – № 5. – С. 29-31.
5. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р. [и др.] Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза // Лечащий врач. 2015. № 4. С. 32.
6. Симакова Е.С., Заводовский Б.В. [и др.] Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. № 2 (42). С. 29-32.
7. Hu P.F., Bao J.P., Wu L.D. The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review // Mol. Biol. Rep. – 2011 Feb; 38(2): P. 873-878.
8. Polyakova J., Zavodovsky B. [et al.] Pathogenic relationship between osteoarthritis, overweight and inflammation // Annals of the Rheumatic Diseases. 2015. T. 74. № S2. С. 372.

**УСТАНОВЛЕНИЕ УРОВНЯ ИРИСИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ
КАК РАННЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА
НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

**Лаврова Д.П.¹, Заводовский Б.В.¹, Ахвердян Ю.Р.¹,
Полякова Ю.В.¹, Сивордова Л.Е.¹, Зборовская И.А.^{1,2},
Загороднева Е.А.²**

¹ФГБНУ «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 нашей работы было исследовать сывороточный уровень ирисина у пациентов с ревматоидным артритом (РА), осложненным остеопорозом (ОП). Было проведено обследование 170 человек, из них 110 пациентов с диагнозом РА и 60 здоровых лиц, составивших группу сравнения. Уровень ирисина сыворотки крови определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы *ELISA Irisin (BioVendor, cat. № RAG018R)*.

Нами отмечено, что при снижении уровня ирисина в сыворотке крови наблюдаются низкие концентрации 25 (ОН) -витамина D и более высокая частота низкоэнергетических переломов костей у пациентов с РА, а также высокая степень активности по DAS28, наличие внесуставных проявлений, продолжительность болезни от 5 до 10 лет, больший класс функциональной недостаточности суставов. При этом уровень сывороточного ирисина не зависел от плотности костной ткани любой локализации. Вероятнее предположить, что уровень ирисина может отражать качество кости или повышенный риск низкоэнергетических переломов костей.

Ключевые слова: ирисин; цитокины; миокины; ревматоидный артрит; остеопороз; низкоэнергетические переломы.

ESTABLISHING THE IRISIN LEVEL OF THE BLOOD SERUM AS AN EARLY PREDICTIVE MARKER OF LOW-ENERGY BONE TRANSFORMATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Lavrova D.P.¹, Zavadovsky B.V.¹, Akhverdyan Yu.R.¹,
Polyakova Yu.V.¹, Sivordova L.E.¹, Zborovskaya I.A.^{1,2},
Zagorodneva E.A.²

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

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

The aim of our work was to investigate the serum level of irisin in patients with rheumatoid arthritis (RA) complicated by osteoporosis (OP). A total of 170 people were examined, 110 of whom were diagnosed with RA and 60 healthy persons who made up the comparison group. The level of serum irisin was determined by the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using the commercial ELISA Irisin test system (BioVendor, cat. No. RAG018R).

We noted that when the serum level of serum irisin decreases, low concentrations of 25 (OH)-Vitamin D and a higher frequency of low-fracture bone fractures in patients with RA are observed, as well as a high degree of activity in DAS28, the presence of extra-articular manifestations, the duration of the disease from 5 to 10 years, a greater class of functional insufficiency of the joints. At the same time serum irisin level did not depend on the density of bone tissue of any localization. It is more likely to assume that the level of irisin may reflect bone quality or an increased risk of low-energy bone fractures.

Key words: irisin; cytokines; myokines; rheumatoid arthritis; osteoporosis; low-fracture fractures.

Введение/цель

На сегодняшний день мировая медицина столкнулась с проблемой развития ревматических заболеваний (РЗ), в том числе ревматоидного артрита (РА), осложнённого вторичным остеопорозом [1,2]. Заболевание ведёт к снижению костной плотности и увеличению риска возникновения низкоэнергетических переломов [3].

В исследованиях последних лет показано участие миокинов в патогенезе РЗ. Одним из цитокинов скелетных мышц является ирисин [4]. Он

участвует в контроле метаболизма костной ткани [5]. Снижение его уровня в сыворотки крови (СК) наблюдается при остеопоретических (низкоэнергетических) переломах костей (ОПК) независимо от минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [6].

Цель исследования: разработка лабораторного анализа уровня ирисина в сыворотки крови для прогноза и ранней диагностики низкоэнергетических переломов у пациентов с РА.

Материал и методы

В исследование было включено 110 пациентов с РА, соответствующих критериям включения (с диагнозом, согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR/EULAR 2010 года) установленным не менее, чем за месяц до планируемого скрининга, и пациенты в возрасте от 18 до 90 лет. В контрольную группу вошли 60 женщин с постменопаузальным остеопорозом (ПМП ОП) и 60 здоровых лиц без остеопороза для установления нормальных величин изучаемого параметра, характерного для здоровых людей.

Инструментальными методами обследования были модифицированный показатель степени активности болезни, основанный на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов (DAS28), и минеральная плотность костной ткани с композитным составом тела, которые определялись с помощью DEXA-денситометра LunarDPX-Pro (GeneralElectric, США). Также проводились общеклинические анализы крови и мочи, определение уровня маркеров костного (ревматоидный фактор (РФ), высокочувствительный С-реактивный белок, С-телопептид коллагена I типа и N-терминальный пропептид проколлагена I типа) и хрящевого (продукта деградации коллагена II типа urineCartiLaps) обменов, количественное измерение уровня 25(ОН)-витамина D. Нами было проведено исследование сыворотки крови путем непрямого иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем Irisin ELISA BioVender (Cat №RAG018R).

Результаты/обсуждение

Средний уровень ирисина у здоровых лиц составил $20,49 \pm 4,82$ мкг/мл ($M \pm \sigma$), при этом уровень нормальных значений ирисина, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 10,85 до 30,13 мкг/мл.

У больных РА взаимосвязи между сывороточным уровнем ирисина и минеральной плотностью костной ткани выявлено не было ($p=0,472$). Снижение уровня ирисина у пациентов с РА не ассоциировалось со степенью активности заболевания и степенью МПКТ по данным DEXA-денситометрии ($p=0,472$).

Для установления диагностической ценности определения уровня ирисина сыворотки крови все пациенты с РА были разделены на две группы: с нормальным (более 10,85 мкг/мл) и сниженным (менее 10,85 мкг/мл) уровнем ирисина. Во второй группе мы выявили более низкие уровни 25(ОН)-витамина Д ($p=0,044$) в сыворотке крови и более высокие – продукта деградации коллагена II типа CartiLaps в моче ($p=0,012$). Сниженный уровень изучаемого миокина был достоверно связан с наличием низкоэнергетических переломов костей в анамнезе ($p=0,047$), но не зависел от типа этих переломов (центральные или периферические) и их локализации ($p=0,166$).

Выводы/заключение

Взаимосвязь концентрации ирисина с уровнем CartiLaps мочи может быть использована для прогнозирования скорости разрушения суставного хряща при РА. Соотношение уровня 25 (ОН)-витамина Д сыворотки крови и низкого уровня ирисина даёт возможность выделить группу пациентов с РА с повышенным риском развития низкоэнергетических переломов костей.

Из вышеизложенного можно предположить, что уровень ирисина в сыворотке крови, отражая качество костной ткани, может использоваться в диагностике для прогнозирования низкоэнергетических переломов костей у больных с РА.

Список литературы

1. Насонов, Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова // ГЭОТАР-Медиа. – Москва. – 2008. – 720 с. – ISBN 978-5-9704-0672-4.
2. Harris, E.D.Jr. Rheumatoid arthritis pathophysiology and implications for therapy / E.D.Jr. Harris // The new England journal of medicine. – 1990. – Vol. 322. – p. 1277-1289.

3. Palermo A. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bonemineral density, body composition or daily physical activity / A. Palermo, R. Strollo, E. Maddaloni, et al. // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – Oxford. – 2015. – Vol.82. – Suppl.4. – P.615-619.
4. Teufel, A. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes / A. Teufel, N. Malik, M. Mukhopadhyay, H. Westphal // Gene – 2002. – Vol. 297. – p. 79-83.
5. Wu, L.F. Association of Plasma Irisin with Bone Mineral Density in a Large Chinese Population Using an Extreme Sampling Design / L.F. Wu, D.C. Zhu, C.H. Tang, B. Ge, J. Shi, et al. // Calcified Tissue International. – Philadelphia. – 2018.- doi: 10.1007/s00223-018-0415-3. – PMID: 29582132.
6. Colaianni, G. The myokine irisin increases cortical bone mass / G. Colaianni, C. Cuscito, T. Mongelli, P. Pignataro, C. Buccoliero, et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2015. – 112(42): E5763. – doi: 10.1073/pnas.1519137112. – PMCID: PMC4620910.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛОВУШКИ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ОБРАЗОВАНИИ АНТИЦИТРУЛЛИНОВЫХ АНТИТЕЛ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Мамус М.А.¹, Тихомирова Е.А.¹, Бедина С.А.¹, Доценко С.С.^{1,2}, Трофименко А.С.^{1,2}, Мозговая Е.Э.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,

Волгоград, Россия;

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

В обзоре рассматриваются современные данные, касающиеся структуры и механизмов генерации внеклеточных ловушек нейтрофилов (ВЛН), которые представляют собой сетевидные структуры, состоящие из отдельных элементов ядер, гранул, компонентов цитоскелета, и формируются в результате специфической активации нейтрофилов. Также освещены иммунологические эффекты ВЛН и особенности образования антицитруллиновых антител при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: антицитруллиновые антитела, цитруллинирование, не-тоз, внеклеточные ловушки нейтрофилов, ревматоидный артрит.

NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS AND THEIR EVENTUAL ROLE IN THE ANTI-CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODIES GENERATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Mamus M.A.¹, Tikhomirova E.A.¹, Bedina S.A.¹, Dotsenko S.S.^{1,2}, Trofimenko A.S.^{1,2}, Mozgovaya E.E.¹

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

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

The review highlights current information on the structure and mechanisms of generation of extracellular neutrophil traps (NETs), which are considered to be net-like structures consisting of particular elements of nuclei, granules, cytoskeleton components, and are formed as a result of specific activation of neutrophils. Immunological effects of NETs and specific aspects of the formation of anti-citrulline antibodies in rheumatoid arthritis are also presented.

Keywords: ACPA, citrullination, NETosis, neutrophils extracellular traps, rheumatoid arthritis

Введение

Ревматоидный артрит (РА) в настоящее время является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека, при этом частота РА в различных странах имеет тенденцию к нарастанию. Вместе с тем, в последние десятилетия был достигнут существенный прогресс в диагностике и лечении РА. Применение новых, более специфичных диагностических маркеров болезни – антицитруллиновых антител (АЦА), – в комплексе с внедрением мощных средств контроля прогрессирования заболевания существенно улучшило исходы лечения РА. Несмотря на уже достигнутые успехи, следует отметить, что АЦА свойственен ряд существенных недостатков. Чувствительность всех известных типов АЦА не превышает 83% [2]. Уровень АЦА в меньшей степени зависит от активности заболевания по сравнению с ревматоидным фактором (РФ) и острофазовыми белками; данное обстоятельство не позволяет использовать АЦА для оценки эффективности лечения [3]. Наконец, концентрация АЦА обычно измеряется при помощи иммуноферментного анализа, который непригоден для экспресс-диагностики вследствие значительных временных затрат на его проведение, а также не обеспечивает уровня аналитической специфичности, необходимого для дальнейшего совершенствования диагностики РА [1]. На данный момент совершенствование диагностики РА главным образом направлено на поиск и валидацию новых биомаркеров, что особенно важно в свете тенденции к персонализации терапии ревматических заболеваний.

Структура внеклеточных ловушек нейтрофилов

Внеклеточные ловушки нейтрофилов (ВЛН) представляют собой сетевидные структуры, которые состоят из отдельных элементов ядер, гранул, компонентов цитоскелета, и формируются в результате специфической активации нейтрофилов. В отличие от хорошо изученных путей клеточной гибели – некроза и апоптоза, – данные о существовании ВЛН были получены сравнительно недавно. В 1996 году H. Takei с соавторами при изучении воздействия форбол-1,2-миристат-1,3-ацетата (ФМА) на нейтрофилы были описаны некоторые морфологические проявления гибели клеток, не свойственные некрозу, апоптозу, и другим известным её вариантам [20]. В 2004 году V. Brinkmann с соавторами установили, что результатом этого процесса является формирование внеклеточных ДНК-содержащих струк-

тур, названных ими ВЛН (NET), при этом последние обладают бактерицидным потенциалом [6]. В дальнейшем усилиями нескольких групп исследователей были получены данные относительно компонентов, входящих в состав ВЛН [13].

Остов сетчатой структуры ВЛН состоит из нитей деконденсированного хроматина, в том числе гистонов и ДНК, имеющих диаметр от 15 до 17 нм. На нуклеопротеиновом каркасе ВЛН фиксированы многочисленные глобулярные структуры диаметром около 25 нм, в состав которых входят компоненты гранул нейтрофилов с антимикробной активностью: нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, катепсин G, лейкоцитарная протеиназа 3, лактоферрин, желатиназа, лизоцим C, кальпротектин, дефензины и кателицидины. С ВЛН также связаны некоторые белки цитоскелета, в том числе актин и тубулин. Сложная структурная организация ВЛН, содержащих молекулы из различных клеточных компартментов, предполагает наличие специального механизма (или нескольких механизмов) их формирования.

Механизмы генерации и предполагаемые функции внеклеточных ловушек нейтрофилов

На сегодняшний день известно о существовании широкого спектра индукторов образования ВЛН, включая контакт с бактериями и бактериальными компонентами, грибами, простейшими, вирусами, активированными тромбоцитами, компонентами системы комплемента, аутоантителами, интерлейкином-8, пероксидом водорода, кристаллами уратов, сигаретным дымом и ионофорами [5]. Более того, опубликованы данные о наличии по меньшей мере трех вариантов процесса, приводящего к образованию ВЛН, которые обозначаются общим термином «нетоз». Наиболее изученным, на данный момент, является суицидальный нетоз, для которого свойственно нарушение целостности клеточной мембраны; данная разновидность нетоза легко воспроизводится *in vitro* при помощи ФМА или бактериального липополисахарида. Распознавание стимула нейтрофилами приводит к активации НАДФН-оксидазы через сигнальный путь протеинкиназа C/ Raf / MERK / ERK, а также к повышению концентрации цитозольного Ca^{2+} . Катионы кальция выступают кофакторами для пептидиларгининдезаминазы 4 (ПАД4), которая способствует деконденсации хроматина вследствие превращения положительно заряженных аргининовых остат-

ков гистонов в электрически нейтральный цитруллин и, тем самым, ослабления взаимодействия гистонов с ДНК [12]. Помимо этого доказано цитруллинирование виментина и α -енолазы в составе ВЛН [18].

В последующей деконденсации хроматина также принимают участие протеолитические ферменты, транспортирующиеся из гранул в ядро и обеспечивающие деградацию гистонов [15]. Активные формы кислорода, образующиеся при действии НАДФН-оксидазы, способствуют постепенному разрушению ядерной мембраны, которая распадается на мелкие везикулы. После слияния ядерного и цитоплазматического компартментов хроматин соединяется с белками цитоскелета и гранул, транспортируется к цитоплазматической мембране, частично разрушает её и выходит во внеклеточное пространство. Данный процесс обычно протекает в течение 2-4 часов.

По сравнению с суицидальным, витальный нетоз имеет ряд биохимических и морфологических отличий. Этот тип нетоза запускается распознаванием сигнала через Toll-подобные рецепторы и рецептор C3-компонента комплемента; взаимодействие тромбоцитарного гликопротеина Ib с β_2 -интегрином (CD18) на мембране нейтрофилов также может индуцировать образование ВЛН [7]. Кроме того, передача сигнала не зависит от сигнального пути Raf / MERK / ERK и активных форм кислорода, а обеспечивается путем активации PI3K и src-киназ. Помимо этого, высвобождение ВЛН в ходе витального нетоза не сопровождается разрушением клеточной мембраны, а обеспечивается транспортом фрагментов хроматина через цитоплазму и клеточную мембрану внутри везикул, образованных остатками ядерной оболочки [4]. Несмотря на разрушение ядра, нейтрофилы при этом не только сохраняют способность к хемотаксису и фагоцитозу, но и демонстрируют увеличенную продолжительность жизни по сравнению с интактными клетками [8]. Реализация данного типа нетоза происходит в течение 5-60 минут.

В работе S. Yousefi был описан ещё один вариант образования ловушек, не приводящий к гибели клетки, однако зависящий от выработки активных форм кислорода [22]. Отличительной чертой такого нетоза является то, что его результатом является выход из клетки не ядерной, а митохондриальной ДНК; этот процесс приводит к образованию ВЛН в течение

15 мин после первоначального распознавания рецептором C5a-компонента комплемента или липополисахарида.

Изучение специфического вклада ВЛН в естественную защиту организма от инфекционных агентов представляет определённые трудности, так как большая часть белков, ассоциированных с ловушками, также принимает непосредственное участие в других путях элиминации экзогенных патогенов [14]. Тем не менее, проведённые исследования свидетельствуют об участии ВЛН в ограничении распространения микроорганизмов за счёт электростатического взаимодействия гистонов, входящих в состав ВЛН, с поверхностью микробных агентов. Многочисленные ферменты, являющиеся компонентами ловушек, способны обеспечивать уничтожение патогенов и инактивацию факторов вирулентности. Полученные данные также позволяют рассматривать ВЛН как одну из основных причин формирования эндотелиальной дисфункции, которая является ключевым звеном в патогенезе многих заболеваний, в том числе атеросклероза и тромбоза [17]. Вклад ВЛН в инициацию и прогрессирование как атеросклеротических, так и тромботических поражений связывается с непосредственным повреждением эндотелия нейтрофильными протеазами, активацией антигенпрезентирующих клеток и тромбоцитов.

Иммунологические эффекты внеклеточных ловушек нейтрофилов

Образование ВЛН относят к процессам, ассоциированным с аутоиммунными заболеваниями, так как в последнее время ловушки считают одним из потенциальных источников аутоантигенов. Появление новых антигенных детерминант может происходить при взаимодействии ВЛН с экзогенными факторами, приводящему к образованию комплекса аутоэпитоп-эпитоп микроорганизма, дрейфу эпитопа и выработке антител. Однако большинство исследований дают основания считать более вероятным механизмом образования антигенов цитруллинирование белков, происходящее во время формирования ВЛН [21].

Активное превращение аргинина в цитруллин, свойственное не только нетозу, но и другим формам клеточной гибели, предотвращает метилирование гистонов и дальнейшую транскрипцию, способствует деконденсации хроматина, а также является биохимическим маркером структур, которые подлежат аутофагии. Такая модификация белков приводит к изменению их

молекулярной массы, потере положительного заряда, смещению изоэлектрической точки, конформационным изменениям и повышению иммуногенности вследствие образования новых эпитопов. ВЛН, содержащие цитруллинированные белки (такие как гистон H3, гистон H4 и виментин), действуют на фибробластоподобные синовиоциты через рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) и TLR9-рецептор. Этот процесс приводит к активации основного комплекса гистосовместимости класса II, презентации белков ВЛН CD4⁺ Т-клеткам и, в конечном счете, синтезу АЦА [9].

Особенности образования внеклеточных ловушек нейтрофилов при РА

Формирование ВЛН при разнообразных инфекционных заболеваниях является физиологическим процессом, однако повышенное образование ВЛН и сниженная способность к их деградации рассматриваются как потенциальный патогенетический механизм развития аутоиммунных заболеваний, в том числе РА. Хотя патогенез последнего не до конца изучен, предполагается, что АЦА играют ключевую роль в развитии РА. Наиболее изученные цитруллинированные белковые антигены включают в себя молекулы из различных компартментов: ядра (например, гистоны), цитоплазмы (виментин и α -енолаза), клеточной мембраны (основной белок миелина), а также внеклеточные белки (филаггрин, коллаген II типа, фибриноген и кальретикулин) [18]. АЦА обнаруживаются в сыворотке пациентов с РА на ранних стадиях заболевания и даже до появления первых клинических симптомов, и поэтому их рассматривают как ранний биомаркер РА [16].

В результате исследования R. Khandpur с соавторами было установлено, что ВЛН являются источником белковых антигенов, участвующих в патогенезе РА [11]. В частности, ими было обнаружено, что нейтрофилы, образующие ловушки, находятся в периферической крови, синовиальной жидкости, синовиальной ткани, ревматоидных узелках и коже пациентов с РА, причём активность нетоза коррелировала с уровнем АЦА и маркерами системного воспаления. В предложенной авторами концепции нетоза при РА, аутоантитела (РФ, АЦА), воспалительные цитокины (ИЛ-17А, TNF- α и ИЛ-8), фибробластоподобные синовиоциты и В-клетки представлены как потенциальные стимулы для активации нетоза. ВЛН также способствуют синтезу цитокинов фибробластоподобными синовиоцитами, что имеет

значение для прогрессирования деструкции суставов при РА и замыкания порочного круга индукции ВЛН и образования аутоантител.

Еще одно возможное звено положительной обратной связи – выделение ПАД в результате нетоза, что увеличивает цитруллинирование антигенов, синтез АЦА и, за счет влияния этих антител, индуцирует дальнейшее образование ВЛН. Показано, что ВЛН обеспечивают высокий уровень ПАД, а активность ПАД повышена в синовиальной жидкости пациентов с РА по сравнению с пациентами с ОА [19]. Мутации ПАД способны вызвать гиперцитруллирование гистонов в ядрах нейтрофилов, что приводит к образованию ВЛН и накоплению цитруллированных продуктов в синовиальном пространстве [16]. Такие цитруллированные пептиды распознаются АЦА, которые образуют иммунные комплексы, индуцирующие образование ВЛН, приводя к высвобождению содержимого гранул нейтрофилов, а также цитоплазматических аутоантигенов в суставах. Нейтрофилы также могут высвобождать рецепторный активатор ядерного фактора каппа- β -лиганда, и фактор активации В-клеток, которые активируют остеокласты и В-клетки, соответственно, приводя к чрезмерному иммунному ответу и повреждению тканей. Нейтрофилы пациентов с РА могут активироваться *ex vivo* иммунными комплексами и РФ, что приводит к избыточному высвобождению активных форм кислорода, дегрануляции и нетозу [10]. Нейтрофильные гранулярные белки, такие как миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза и катепсин G, появляются в синовиальной жидкости в больших концентрациях вследствие интенсивного ловушкообразования и вызывают повреждение сустава. Таким образом, ВЛН служат источником цитруллинированных белков-аутоантигенов, в то время как АЦА способны индуцировать образование ловушек, которые в свою очередь стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов.

Заключение

Накопление экспериментальных данных в отношении нетоза способствовало значительному пересмотру роли нейтрофилов в иммунологических процессах и при аутоиммунных ревматических заболеваниях. В ходе продолжающихся в настоящее время публикации новых исследований и активной дискуссии в отношении клинико-патогенетического значения ВЛН рассматривается возможность использования последних в качестве

инновационных биомаркеров для диагностики и контроля эффективности терапии РА. Кроме того, блокирование образования ВЛН или их иммуномодулирующих эффектов, в том числе с помощью новых биологических препаратов, является многообещающим направлением в лечении РА.

Список литературы

1. Кузнецова П.А., Маслянский А.Л., Лапин С.В. и др. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2017. Т.11. №3. С.44–49.
2. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Мазинг А.В. и др. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. –2012. Т.54. №5. С.20–24.
3. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимов А.Н. и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2015. Т.53. №6. С.591–595.
4. Branitzki-Heinemann K. et al. Formation of neutrophil extracellular traps under low oxygen level / K. Branitzki-Heinemann, H. Möllerherm, L. Völlger et al. // Front Immunol. 2016. Vol.7, N.518. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00518/full> (дата обращения 17.08.2018).
5. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade / V. Brinkmann // Journal of Innate Immunity. 2018. Vol.15. P.1–8.
6. Brinkmann V. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann et al. // Science. 2004. Vol.303, N.5663. P.1532–1535.
7. Byrd A.S. et al. An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to *Candida albicans* / A.S. Byrd, X.M. O'Brien, C.M. Johnson et al. // J Immunol. 2013. Vol.190. P.4136–4148.
8. Carestia A. et al. Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets / A. Carestia, T. Kaufman, L. Rivadeneyra // J Leukoc Biol. 2016. Vol.99. P.153–62.

9. Carmona-Rivera C. et al. Synovial fibroblast-neutrophil interactions promote pathogenic adaptive immunity in rheumatoid arthritis / C. Carmona-Rivera, P.M. Calzavara, E. Moore et al. // *Sci. Immunol.* 2017. Vol.2, N.10. URL: <http://immunology.sciencemag.org/content/2/10/eaag3358> (дата обращения 15.07.2018).
10. Corsiero E. et al. NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis / E. Corsiero, F. Pratesi, E. Prediletto et al. // *Front. Immunol.* 2016. Vol.7, N.485. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00485/full> (дата обращения 19.07.2018).
11. Khandpur R. et al. 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, N.178. URL: <http://stm.sciencemag.org/content/5/178/178ra40> (дата обращения 07.08.2018).
12. Lewis H.D. et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation / H.D. Lewis, J. Liddle, J.E. Coote // *Nat Chem Biol.* 2015. Vol.11. P.189–91.
13. Obermayer A et al. New Aspects on the Structure of Neutrophil Extracellular Traps from Chronic Obstructive Pulmonary Disease and In Vitro Generation / Obermayer A, Stoiber W, Krautgartner WD et al. // *PLoS One.* 2014. Vol.9. P.1–9.
14. Papayannopoulos, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease / V. Papayannopoulos // *Nature Reviews Immunology.* 2017. Vol.18, N.2. P.134–147.
15. Papayannopoulos V. et al. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps / V. Papayannopoulos, K.D.Metzler, A. Hakkim et al. // *J Cell Biol.* 2010. Vol.191. P.677–691.
16. Pratesi F. et al. Antibodies from patients with rheumatoid arthritis target citrullinated histone 4 contained in neutrophils extracellular traps / F. Pratesi, I. Dioni, C. Tommasi et al. // *Ann Rheum Dis.* 2014. Vol.73, N.7. P.1414–1422.
17. Qi H. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis / H. Qi, S. Yang, L. Zhang // *Front. Immunol.*

2017. Vol.8, N.928.URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00928/full> (дата обращения 03.08.2018).

18. Romero V. et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis / V. Romero, J. Fert-Bober, P.A. Nigrovic et al. // *Sci Transl Med*. 2013. Vol.5, N.209. URL: <http://stm.sciencemag.org/content/5/209/209ra150> (дата обращения 23.07.2018).

19. Spengler J. et al. Release of active peptidyl arginine deiminases by neutrophils can explain production of extracellular citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis synovial fluid / J. Spengler, B. Lugonja, A.J. Ytterberg et al. // *Arthritis Rheumatol*. 2015. Vol.67, N.12. P.3135–3145.

20. Takei H, Araki A, Watanabe H, Ichinose A, Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol*. 1996.Vol.59. P.229–240.

21. Valesini G. et al. Citrullination and autoimmunity / G. Valesini, M.C. Gerardi, C. Iannuccelli et al. // *Autoimmun Rev*. 2015. Vol.14, N.6. P.490–497.

22. Yousefi S. et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps / S. Yousefi, C. Mihalache, E. Kozlowski et al. // *Cell Death Differ*. 2009. Vol.16. P.1438–1444.

**АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ,
КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ, СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ
ПЛАЗМЫ КРОВИ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ВНЕСУСТАВНЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

**Мозговая Е.Э.¹, Бедина С.А.¹, Зборовская И.А.^{1,2}, Трофименко
А.С.^{1,2}, Хортиева С.С.²**

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

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

Цель исследования – изучить активность ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы и супероксиддисмутазы плазмы крови больных ревматоидным артритом (РА) при наличии внесуставных проявлений. В исследование был включен 71 больной РА. В качестве контроля использовали образцы 30 практически здоровых лиц. Для РА характерен рост напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов, о чем свидетельствует повышение активности ксантиноксидазы и супероксиддисмутазы плазмы крови. В группе больных с внесуставными проявлениями РА в отличие от пациентов с суставной формой заболевания отмечены более высокие показатели активности ксантиноксидазы на фоне более низкой активности ксантиндегидрогеназы и супероксиддисмутазы, что может свидетельствовать в пользу интенсификации свободнорадикального окисления и истощения ферментного звена антиоксидантной системы при вовлечении в процесс внутренних органов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, супероксиддисмутаза, плазма крови

**XANTINOXIDASE, XANTINDEGHYROGENASE,
SUPEROXIDEDISMUTASIS ACTIVITY OF BLOOD PLASMA
IN THE GROUP OF PATIENTS WITH EXTRA ARTICULAR
MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

**Mozgovaya E.E.¹, Bedina S.A.¹, Zborovskaya I.A.^{1,2},
Trofimenko A.S.^{1,2}, Khortieva S.S.²**

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

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

Objective – to study xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, superoxide dismutase activities in blood plasma of Rheumatoid arthritis (RA) patients with extra articular manifestations. We obtained samples from 71 RA patients and 30 healthy controls. RA is characterized by an increase in the intensity of oxidative and antioxidant processes, as evidenced by an increase of xanthine oxidase and superoxide dismutase activities in blood plasma. In the group of patients with extra-articular manifestations of RA, in contrast to patients with articular form of the disease, higher xanthine oxidase activity was noted against a background of lower activity of xanthine dehydrogenase and superoxide dismutase. This may indicate the intensification of free radical oxidation and depletion of the enzyme link of the antioxidant system when the internal organs are involved in the pathological process.

Key words: rheumatoid arthritis, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, superoxide dismutase, blood plasma

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [7]. Представление о РА как об общепатологическом иммуновоспалительном процессе, затрагивающем все органы и системы больного человека, стало формироваться со второй половины прошлого века, когда в 1950 г. группа американских ученых впервые представила ревматоидный васкулит как специфическое проявление (или, в интерпретации авторов, осложнение) РА [1]. Присутствующее в современной отечественной классификации РА выделение вариантов РА с внесуставными (системными) проявлениями (ВП) и без таковых имеет значение для оценки тяжести заболевания, его прогноза, выбора терапии. Авторы приводят результаты исследований, продемонстрировавших негативное влияние ВП на показатели летальности больных РА [1].

РА имеет сложный патогенез, в который вовлечены многочисленные типы клеток, включая макрофаги, Т-клетки, В-клетки, фибробласты, хондроциты, нейтрофилы, тучные клетки и дендритные клетки. В настоящее время важная роль в развитии и поддержании воспалительного процесса при РА отводится нейтрофильным гранулоцитам. Эти клетки продуцируют различные медиаторы воспаления (активные формы

кислорода, интерлейкин-8, интерлейкин-12, серотонин, кинины, простагландины, лейкотриены и др.). Представленные в литературе сведения об изменении функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов при РА противоречивы. Так, у пациентов с длительностью РА менее одного года описано увеличение кислород-продуцирующей и поглотительной активности нейтрофильных гранулоцитов [12]. В другой работе сообщается об уменьшении реактивности этих клеток при данном заболевании [6]. Относительно недавно была открыта способность нейтрофильных гранулоцитов образовывать «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (neutrophil extracellular traps, NET) в ответ на действие эндогенных и экзогенных стимулов, в том числе интерлейкина-8, антител к цитруллинированным белкам (АЦБ), ревматоидному фактору (РФ), АЦБ/РФ-иммунных комплексов, активных форм кислорода [5]. В настоящее время получены данные, свидетельствующие об участии компонентов NET в развитии аутоиммунного воспаления в роли факторов аутоагрессии [10,11,14]. Способность к формированию NET при РА повышена. При этом обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией РФ и количеством нейтрофильных сетей [5,13].

Поскольку одним из факторов инициации образования NET являются активные формы кислорода, определенный интерес представляет изучение при РА активности некоторых ферментов, обладающих прооксидантной активностью, а также относящихся к антиоксидантной системе организма. Общеизвестно, что ферментный профиль плазмы крови является интегральным показателем, который зависит от многих факторов (степень проницаемости клеточных мембран, действие активаторов и ингибиторов и др.). Тем не менее показатели активности ферментов являются чувствительными индикаторами воспалительных и дистрофических изменений, отражающими напряженность метаболических процессов органического, тканевого, клеточного уровней [2].

Цель работы: изучить активность ксантиноксидазы, ксантиндегидрогеназы и супероксиддисмутазы плазмы крови больных ревматоидным артритом при наличии внесуставных проявлений.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с общепринятыми этическими принципами на базе ревматологического отделения ГУЗ

«ГКБСМП № 25» г. Волгограда. В исследование были включены 71 больной РА и 30 практически здоровых людей (контрольная группа). Статистически значимых различий между данными группами по половозрастному составу выявлено не было. Диагноз РА устанавливался на основании критериев ACR/EULAR 2010 [8]. Среди больных РА было 46 (64,8%) женщин и 25 (35,2%) мужчин. Средний возраст больных – $43,2 \pm 3,6$ лет. Средняя продолжительность заболевания – $11,9 \pm 2,6$ лет. Степень активности РА определяли с использованием индекса DAS 28: 1 – в 24 (33,8%), 2 – в 41 (57,7%), 3 – в 6 (8,5%) случаях. Первая рентгенологическая стадия поражения суставов по Штейнброкеру определялась у 5 (7,0%), II – у 36 (50,7%), III – у 27 (38,0%), IV – у 3 (4,2%) больных. Первый функциональный класс (ФК-1) верифицирован в 28 (39,4%), ФК-2 – в 35 (49,3%), ФК-3 – в 5 (7,1%) наблюдениях. У 30 (42,2%) больных выявлены ВП. Из них наиболее часто отмечалось поражение сердца (30%), почек (23,3%), легких (23,3%). Суставная форма диагностирована у 41 (57,8%) больного РА.

Активность ксантиноксидазы (КО) (О-форма; ЕС 1.2.3.2), ксантиндегидрогеназы (КДГ) (Д-форма; ЕС 1.2.1.37), супероксиддисмутазы (СОД) (Е.С. 1.15.1.1) определяли в плазме крови спектрофотометрическим методом по ранее описанным методикам: КО [4.]; КДГ [9]; СОД [3]. Активность КО, КДГ выражали в нмоль/мин/мл, СОД – в Ед.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0. Результаты выражали как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Подбор критериев для сравнения групп осуществляли по общепринятым правилам. Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Согласно полученным данным, 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 РА не учитывались. Референтные пределы активности включенных в исследование энзимов ($M \pm 2\sigma$): КО – $2,28-5,12$ нмоль/мин/мл.; КДГ – $3,96-7,24$ нмоль/мин/мл.; СОД – $3,13-6,58$ Ед.

У больных РА (группа в целом) были выявлены значительные изменения активности включенных в исследование энзимов. Так, при РА по сравнению с референтной группой в плазме крови обнаружена более высокая активность КО и СОД (табл. 1).

При суставной форме РА в отличие от контрольной группы отмечалось повышение активности всех трех энзимов; при наличии ВП – повышение активности КО, СОД и снижение активности КДГ (табл. 1).

По сравнению с показателями больных с ВП при суставной форме была ниже активность КО, выше активность КДГ и СОД (табл. 1).

Таким образом, согласно полученным нами данным активность энзимов, связанных с участием активных форм кислорода в развитии патологического процесса при РА существенно изменена. Рост активности КО, обладающей прооксидантными свойствами, сопровождается активизацией СОД, являющейся одним из ключевых ферментов антиоксидантной защиты организма. Следует отметить, что в группе больных с ВП РА в сравнении с пациентами, имеющими суставную форму заболевания, наряду с низкой активностью КДГ наблюдались более высокие показатели активности КО на фоне более низких значений СОД, что может свидетельствовать в пользу интенсификации свободнорадикального окисления и истощения ферментного звена антиоксидантной системы при вовлечении в процесс внутренних органов. Накопление в тканях активных форм кислорода, вторичных продуктов свободнорадикальных реакций наряду с повреждением белков, липидов, ДНК, выработкой широкого спектра аутоантител может способствовать изменению функциональной активности нейтрофилов с формированием NET.

Выводы/заключение

1. Для РА характерен рост напряженности оксидантных и антиоксидантных процессов, о чем свидетельствует повышение активности КО и СОД плазмы крови.

2. В группе больных с ВП РА в отличие от пациентов с суставной формой заболевания отмечены более высокие показатели активности КО на фоне более низкой активности КДГ и СОД.

Таблица 1

Активность ферментов в плазме крови больных РА

Фермент	Больные РА			Здоровые	p
	Суставная форма	Наличие внесуставных проявлений	Группа в целом		
КО	5,14±1,76 ^{1,4}	9,22±1,88 ^{2,4}	6,86±2,71 ³	3,70±0,71 ^{1,2,3}	¹ p<0,001 ² p<0,001 ³ p* <0,001 ⁴ p<0,001
КДГ	6,28±1,23 ^{1,2}	5,02±1,00 ¹	5,75±1,29	5,60±0,82 ²	¹ p<0,001 ² p=0,019
СОД	10,31±4,35 ^{1,4}	8,31±1,33 ^{2,4}	9,46±3,54 ³	4,86±0,86 ^{1,2,3}	¹ p<0,001 ² p<0,001 ³ p* <0,001 ⁴ p=0,022

Примечание: p – критерий Даннета; p* – критерий Манна-Уитни

Список литературы

1. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Системные проявления ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2013. № 51(1). С. 76- 80.
2. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. М.: Медицина, 1981. 624 с.
3. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. 1983. №10. С. 30-33.
4. Дячина Е.Г. Активность КОв сыворотке крови у больных с хирургическими заболеваниями печени, желчевыводящих путей и др. заболеваниями // Лаб. дело. 1973. №11. С.647-649.
5. Железко В.В., Новикова И.А. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом // Проблемы здоровья и экологии. 2015. №3. С.50-54.

6. Коваленко В.Н. и др. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита // Український ревматологічний журнал. 2007. № 1 (27). С. 47-54.
7. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
8. Aletaha D., Neogri T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. P. 2569-2581.
9. Devenyi Z.J., Orchard J.L., Powers R.E. Xanthine oxydase activity in mause pancrease: effect of caerulein-induced acute pancreatitis // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1987. Vol. 149, N 3. P. 841-843.
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.
12. Siqueira M. B. P. et al. Enhanced phagocytosis and superoxide anion production by neutrophils in early rheumatoid arthritis patients related to positivity to anticyclic citrullinated peptides and rheumatoid factor // Ann Rheum Dis. 2012. N 71, Suppl. 3. P. 641.
13. Wang W., Peng W., Ning X. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the serum of patients with rheumatoid arthritis // Int J Rheum Dis. 2018. Vol. 21(2). P. 415-421.
14. Wright H. L. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis // Nature Reviews Rheumatology [Electronic resource] – 2014. – Mode of access <http://www.nature.com/nrrheum/journal/vaop/ncurrent/full/nrrheum.2014.80.html>. (date of access: 17.09.2014).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕТУИНА-А ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

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

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

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

Цель работы: Выявление взаимосвязи между уровнем фетуина-А и отдельными клиническими проявлениями ревматоидного артрита.

Материалы и методы: В исследование было включено 90 человек разделенных на 2 группы – 60 человек больных ревматоидным артритом и 30 условно здоровых лиц. В обеих группах определялся сывороточный уровень фетуина-А. В группе больных ревматоидным артритом определялись ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), общий анализ крови с определением СОЭ по Вестергрену, С-реактивный белок (СРБ), проводились осмотр врачом-ревматологом и рентгенография кистей.

Результаты: Фетуин-А в группе больных РА был достоверно ниже, чем в группе условно здоровых лиц и составил $731,21 \pm 109,9$ мкг/мл и $812,9 \pm 76,2$ мкг/мл соответственно, $p=0,00044$. Также сывороточный уровень фетуина-А был значимо снижен у больных РА при наличии РФ, АЦЦП, умеренной и высокой активности заболевания, большей клинической стадии заболевания и выраженной деструкции суставных поверхностей.

Выводы: Низкий уровень фетуина-А ассоциирован с более активной и деструктивной формой ревматоидного артрита, что говорит о его возможной роли в патогенезе данного заболевания.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, фетуин-А, DAS28, АЦЦП

CLINICAL SIGNIFICANCE OF FETUIN-A IN RHEUMATOID ARTHRITIS

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

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

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

Objective: To investigate the correlation of fetuin-A with clinical features of rheumatoid arthritis (RA).

Material and Methods: At baseline we measured fetuin-A level in 60 patients with RA and 30 healthy controls. Serum fetuin-A was measured in each group using an ELISA. C-reactive protein (CRP), erythrocytes sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) were measured in group with rheumatoid arthritis. Each patient was examined by a rheumatologist and passed x-ray of hands.

Results: Mean concentration of fetuin-A in group with RA was $731,21 \pm 109,9$ ug/ml, which was lower than of healthy controls – $812,95$ ug/ml ($p=0,00044$). Serum levels of fetuin-A were significantly lower in patients with RF, ACPA, higher disease activity, severe joint destruction.

Conclusion: Our study confirms that lower levels of fetuin-A are associated with higher activity and severity of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, fetuin-A, DAS28, ACPA

Введение/цель

Ревматоидный артрит – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии. За последние десятилетия ученые смогли детально разобрать его патогенез и усовершенствовать методы лечения [1]. Обнаружение и определение роли таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 и многих других, позволило сформулировать и доказать наличие иерархии среди этих медиаторов. Так, во главе этой системы находится ФНО- α , высокий титр которого приводит к запуску системного воспалительного процесса, реализуемого через «цитокиновый каскад» [2].

Пристальное внимание ученых к взаимосвязям между цитокинами выявило, что в патогенезе РА принимают участие и отдельные гормоноподобные вещества, такие как адипокины, миокины и другие. Было доказано, что часть адипокинов обладают провоспалительными эффектами и их высокий титр ассоциирован с большей активностью и агрессивностью заболевания (лептин, висфатин и резистин) [3]. В свою очередь адипонектин оказывает противовоспалительные эффекты [4].

Другим веществом, обладающим среди прочих и противовоспалительными эффектами, является фетуин-А. Впервые обнаруженный в 1944г, он до сих пор изучается и уточняется спектр его биологических функций [5]. Доказано, что фетуин-А участвует в регуляции обмена костной ткани,

является физиологическим ингибитором кальцификации [6], способствует развитию инсулинорезистентности и способен предупреждать или уменьшать выраженность сепсиса [7]. Противовоспалительный эффект фетуина-А проявляется несколькими механизмами. Катионные полиамины (спермин, спермидин, путресцин) связанные с молекулой фетуина-А, способны стабилизировать мембраны лейкоцитарных клеток, в первую очередь клеток неспецифического иммунного ответа (макрофаги) и синтезировать вазорегулин, который снижает проницаемость сосудистой стенки [8]. Сама молекула фетуина-А блокирует индуцируемую патоген-ассоциированными молекулярными структурами выработку амфотерина (HMGB-1) клетками врожденного иммунитета, что снижает уровень системного воспаления [8].

Таким образом, изучение концентрации фетуина-А у больных ревматоидным артритом является актуальной задачей. Выявление взаимосвязей между уровнем фетуина-А и отдельными клиническими проявлениями ревматоидного артрита способно определить его диагностическое значение и целесообразность создания на его основе нового биологического препарат.

Цель работы: выявление взаимосвязи между уровнем фетуина-А и отдельными клиническими проявлениями ревматоидного артрита.

Материал и методы

В наше исследование было включено 60 больных ревматоидным артритом и 30 условно здоровых лиц. В каждой группе определялся сывороточный уровень фетуина-А методом непрямого иммуноферментного анализа. Все пациенты были осмотрены врачом ревматологом. У них определяли уровень ревматоидного фактора, антител к циклическим цитруллинированным пептидам, общий анализ крови со скоростью оседания эритроцитов по Вестергрену и С-реактивный белок, проводилась рентгенография кистей. Все данные были обработаны с использованием пакета программ Statistica 10.

Результаты/обсуждение

Полученные нами данные представлены в таблице 1. В группе больных ревматоидным артритом средний уровень фетуина-А был достоверно ниже, чем в группе условно здоровых лиц ($731,21 \pm 109,9$ мкг/мл и $812,9 \pm 76,2$ мкг/мл соответственно, $p=0,00044$). Для следующего фено-

типа ревматоидного артрита уровень фетуина-А был значимо снижен при сравнении с уровнем условно здоровых лиц: наличие ревматоидного фактора, антител к циклическим цитруллинированным пептидам, развернутая и поздняя клинические стадии, умеренная и высокая степени активности, наличие деструкции суставных поверхностей и осложнений заболевания.

Таблица 1

Достоверность различий уровня фетуина-А между пациентами с ревматоидным артритом и условно здоровыми лицами.

Клинические проявления	Число больных	Уровень фетуина-А, мкг/мл	Достоверность различий с донорами
По наличию РФ:			
РФ (+)	47	722,96±110,05	P=0,0002
РФ (-)	13	761,15±108,26	P=0,12
По наличию АЦЦП:			
АЦЦП (+)	40	681,63±85,4	p<0,001
АЦЦП (-)	20	830,38±83,7	p=0,463
По клинической стадии:			
Начальная стадия	9	770,25±95,39	P=0,264
Развернутая стадия	19	737,01±116,76	p=0,011
Поздняя стадия	32	716,79±109,76	p=0,0002
По степени активности (DAS28):			
Ремиссия	9	797,87±121,67	p=0,653
Низкая	6	861,75±129,58	p=0,218
Умеренная	39	711,7±81,3	p<0,0001
Высокая	6	627,5±86,49	p<0,0001

По системности поражения:			
Суставная форма	47	742,56±113,99	p=0,0031
С внесуставными проявлениями	13	690,2±85,18	p=0,0003
По наличию эрозий:			
Эрозивный	48	709,1±92,7	p=0,0004
Неэрозивный	12	819,67±131,75	p=0,83
По Steinbrocker:			
St I	7	859,41±133,22	p=0,226
St II	13	747,9±84,5	p=0,033
St III	33	715,88±98,28	p<0,0001
St IV	7	644,28±73,07	p<0,0001
По функциональному классу:			
I	9	814,8±93,09	p=0,959
II	31	732,79±113,76	p=0,0014
III	17	701,84±93,9	p=0,00023
IV	3	630,66±55,02	p=0,0022
По наличию осложнений:			
Без осложнений	27	763,81±68,4	p=0,061
С осложнениями	33	704,54±129,7	p<0,0001.

Ревматоидный артрит остается одним из самых малоизученных заболеваний в современном мире. Несмотря на выявление иерархии цитокинов, совершенствование методов диагностики и лечения данного заболевания, его встречаемость и распространенность остаются неизменными. Это приводит к постоянному поиску новых веществ, которые смогут дополнить патогенез ревматоидного артрита и привести к созданию новых классов препаратов.

Изучение воспаления как неспецифического процесса показало, что в его развитии участвуют как провоспалительные, так и противовоспалительные факторы.

тельные факторы. Доказано, что фетуин-А оказывает противовоспалительные эффекты как опосредованно через систему катионных полиаминов, так и непосредственно снижая секрецию амфотерина клетками неспецифического иммунного ответа.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что низкий уровень фетуина-А соответствует высокой активности системного воспаления при ревматоидном артрите, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между изучаемым гликопротеином и специфическим воспалительным процессом, сопровождающим данное заболевание.

Выводы/заключение

Уровень фетуина-А был достоверно ниже в группе больных ревматоидным артритом позитивных по РФ, АЦЦП, с высокой степенью активности, наличием осложнений, большей клинической стадией и деструкцией суставов, чем в группе условно здоровых лиц. Таким образом, фетуин-А может являться фактором снижающим активность и прогрессирование ревматоидного артрита.

Список литературы

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57.
2. Charles P., Elliott M.J., Davis D., et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following antu TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. J Immunol 1999; 163: 1521-28.
3. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В., и др. Резистин как патогенетический фактор развития остеоартроза. Доктор.РУ 2013; 6(84): 58-61.
4. Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., и др. Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. Клиническая лабораторная диагностика 2017; 62(10): 606-610.

5. Pederson K.O. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature* 1944; 154: 575.
6. Bilgir O., Kebapcilar L., Bilgir F., et al; Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010; 49(13): 1281-5.
7. Mukhopadhyay 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. *Endocr Pract.* 2014; 20(12): 1345-51. DOI:10.4158/EP14421.RA. RubMed PMID: 25370330.
8. (Wang H., Tracey K.J.); Fetuin opsonizes macrophage-deactivating cations. In: Marshall J.C., Cohen J., ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Immune Response in the Critically Ill*; Springer Verlag Press; 1999; 155–163.
9. Wang H., Sama A.E.; Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection; *CURR MOL MED* 2012; 12: 625-633.

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ФЕТУИНА-А КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АГРЕССИВНОГО ФЕНОТИПА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р.,

Полякова Ю.В., Заводовский Б.В.

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

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

Цель работы: Определить границы нормальных значений сывороточной концентрации ФА. Изучить наличие взаимосвязи между низким и нормальным уровнем ФА и отдельными проявлениями РА.

Материалы и методы: В исследование было включено 60 больных РА и 30 условно здоровых лиц. Всем пациентам проводился следующий набор исследований: общеклинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, ФА сыворотки крови, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам. Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, у которых определялся уровень ФА сыворотки крови. Уровень ФА в сыворотке определяли методом непрямого иммуноферментного анализа. Активность РА определялась по индексу DAS28, с использованием СРБ.

Результаты и обсуждение: Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле $M \pm 2\sigma$ в группе условно здоровых лиц и составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл.

Низкий уровень ФА (<653,55 мкг/мл) был выявлен у 16 человек, нормальный уровень ($\geq 653,55$ мкг/мл) – у 44. Была проведена кросстабуляция с целью выявления внутригрупповых взаимосвязей. Различия между группами были достоверны по уровню АЦЦП, уровню активности, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию осложнений (остеопороз, аутоиммунная анемия, легочная патология). Также была обнаружена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и АЦЦП ($r = -0,53$; $p < 0,0001$).

Выводы: Пониженный уровень ФА ассоциируется с более высокой активностью и агрессивным фенотипом РА (наличие АЦЦП, III и IV рентгенологических стадий, внесуставных проявлений и осложнений).

Ключевые слова: Ревматоидный артрит (РА), фетуин-А (ФА), DAS28.

LOW FETUIN-A LEVEL AS A MARKER OF SEVERE PHENOTYPE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Papichev E.V., Seewordova L.E., Akhverdyan Y.R.,

Polyakova Y.V., Zavodovsky B.V.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

This study aimed to determine the references for fetuin-A (FA) and correlations between this glycoprotein and various clinical features of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: This study included 90 patients, who were divided into 2 groups including 110 patients with RA and 30 healthy individuals. Serum FA was measured in each group using an ELISA. C-reactive protein (CRP), erythrocytes sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), antibodies against cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) were measured in group with RA.

Results: The references for FA were 653,55 – 972,19 µg/ml determined from serum ELISA of healthy controls. All patients were divided into two subgroups. Subgroup 1 consisted of 16 patients with low FA levels ($\leq 653,55$ µg/ml). Subgroup 2 included 44 patients with normal level of FA ($> 653,55$ µg/ml). Patients with low FA were more often positive on anti-CCP, had higher disease activity, x-ray stages, functional classes and complications.

Conclusions: The low FA level associates with the presence of anti-CCP, higher disease activity, x-ray stages, functional classes and complications of RA.

Key words: Fetuin-A (FA), rheumatoid arthritis, DAS28.

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое приводит к прогрессирующему разрушению суставных тканей, снижению качества жизни и развитию коморбидных состояний. РА болеет примерно 1% популяции и встречается он в любой возрастной категории [1].

Актуальным направлением в изучении РА является поиск новых биологически-активных молекул, которые не относятся к цитокинам, однако обладают про- или противовоспалительными свойствами. В последние десятилетия активно изучались адипокины, вещества, продуцируемые жировой тканью и обладающие системными эффектами. Часть из

них, адипонектин, висфатин, лептин и резистин, участвуют в патогенезе РА и напрямую, либо опосредованно взаимодействуют с воспалительными цитокинами [2, 3, 4].

В настоящий момент идет активное изучение фетуина-А (ФА) – вещества из группы гепатокинов, также обладающего рядом системных эффектов. Доказано, что ФА является отрицательным белком острофазового ответа. Концентрация ФА отрицательно коррелирует с уровнями ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и γ -ИФН [5, 6]. У больных дегенеративными и воспалительными заболеваниями суставов уровень ФА достоверно ниже, чем в группе условно здоровых лиц [7, 8, 9] и обратно коррелирует с показателями активности ревматоидного и псориатического артритов.

ФА оказывает влияние на иммуновоспалительные процессы. Он может предупреждать развитие или снижать выраженность ответа иммунной системы на инфекционные и травматические факторы [68, 10]. Соединяясь с катионными полиаминами он участвует в стабилизации мембран лимфоцитарных клеток, что снижает продукцию провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов [11]. Также, ФА может препятствовать развитию и снижать степень выраженности септических процессов [10], которые являются серьезным осложнением ревматических заболеваний.

Таким образом, представляет интерес изучение уровня ФА у различных групп больных РА.

Цель исследования. Определить границы нормальных значений сывороточной концентрации ФА. Изучить наличие взаимосвязи между низким и нормальным уровнем ФА и отдельными проявлениями РА.

Материал и методы

В исследование было включено 60 больных РА и 30 условно здоровых лиц. Всем пациентам проводился следующий набор исследований: общеклинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, ФА сыворотки крови, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитруллинированным пептидам. Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, у которых определялся уровень ФА сыворотки крови.

Уровень ФА в сыворотке определяли методом непрямого иммуноферментного анализа. Активность РА определялась по индексу DAS28, с использованием СРБ. Все результаты лабораторных исследований представлены в формате $M \pm \sigma$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows.

Результаты/обсуждение

Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле $M \pm 2\sigma$ в группе условно здоровых лиц и составил от 653,55 мкг/мл до 972,19 мкг/мл. Учитывая, что по данным других авторов высокие значения ФА не оказывали существенной роли на активность воспалительных процессов, то все значения ФА свыше 972,19 мкг/мл были включены в группу нормальных значений.

Всех больных РА мы разделили на 2 группы. Низкий уровень ФА ($< 653,55$ мкг/мл) был выявлен у 16 человек, нормальный уровень ($\geq 653,55$ мкг/мл) – у 44. Была проведена кросстабуляция с целью выявления внутригрупповых взаимосвязей. Полученные результаты представлены в таблице 1. Различия между группами были достоверны по уровню АЦЦП, уровню активности, рентгенологической стадии, функциональным классам и наличию осложнений (остеопороз, аутоиммунная анемия, легочная патология). Также была обнаружена умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и АЦЦП ($r = -0,53$; $p < 0,0001$). Таким образом, низкий уровень ФА у пациентов с РА сочетается с высокой активностью заболевания и выраженной деструкцией суставных поверхностей.

Доказанная по данным литературы способность ФА снижать выраженность воспалительного процесса косвенно была подтверждена и в нашем исследовании. Больные с нормальным уровнем ФА чаще имели низкую активность и менее агрессивное течение заболевания. Таким образом, ФА может использоваться как маркер агрессивного фенотипа РА, и на его основе целесообразно создание нового биологического препарата.

Таблица 1

**Внутригрупповая взаимосвязь уровня ФА
с клиническими и проявлениями РА.**

Клинические проявления	С пониженным уровнем фетуина AN (16) 1 группа	С нормальным уровнем фетуина AN (44) 2 группа	Достоверность (χ^2, p)
Серопозитивный по РФ Серонегативный по РФ	13(81,25%) 3(18,75%)	34 (77,27%) 10(22,73%)	$\chi^2=0,109$ p=0,74
АЦЦП позитивный АЦЦП негативный	16(100%) 0(0%)	24 (54,55%) 20(45,45%)	$\chi^2=10,9$ p=0,00096
Очень ранняя стадия Ранняя стадия Развернутая стадия Поздняя стадия	0 (0%) 0 (0%) 6 (37,5%) 10 (62,5%)	0 (0%) 9 (20,45%) 13 (29,55%) 22 (50%)	$\chi^2=3,85$ p=0,14
Ремиссия Активность I Активность II Активность III	1(6,25%) 0(0%) 10(62,5%) 5(31,25%)	8(18,18%) 6(13,64%) 29(65,91%) 1(2,27%)	$\chi^2=13,16$ p=0,0042
Рентген.ст. I Рентген.ст. II Рентген.ст. III Рентген.ст. IV	0(0%) 1(6,25%) 11(68,75%) 4(25%)	7 (15,91%) 12 (27,27%) 22(50%) 3 (6,82%)	$\chi^2=10,96$ p=0,011
ФК I ФК II ФК III ФК IV	0(0%) 8(50%) 6(37,5%) 2(12,5%)	9(20,45%) 23(52,27%) 11(25%) 1(2,27%)	$\chi^2= 8,29$ p= 0,0403
Неэрозивный артрит; Эрозивный артрит	1(6,25%) 15(93,75%)	11(25%) 33(75%)	$\chi^2= 2,57$ p=0,108
Суставная форма; Внесуставные проявления	12(75%) 4(25%)	35(79,55%) 9(20,45%)	$\chi^2=0,14$ p=0,705
Осложненный РА Неосложненный РА	15(93,75%) 1(6,25%)	18(40,91%) 26(59,09%)	$\chi^2=13,23$ p=0,00027

Выводы/заключение

В ходе проведенного нами исследования обнаружена взаимосвязь между ФА и отдельными клиническими проявлениями РА. Его пониженный уровень ассоциируется с более высокой активностью и агрессивным фенотипом РА (наличие АЦЦП, осложнений, поздняя рентгеновская стадия и больший функциональный класс).

Список литературы

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – С. 17-57.
2. Зборовская ИА, Заводовский БВ, Ахвердян ЮР, и др. Прогностическое значение определения уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеоартрозом. – Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 1. – 34-38.
3. Ахвердян ЮР, Заводовский БВ, Полякова ЮВ, и др. Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. – Клиническая лабораторная диагностика – 2017. – №62. – Т.10. – 606-610.
4. Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ, Заводовский БВ, и др. Резистин как патогенетический фактор развития остеоартроза. – Доктор.РУ. – 2013. – №6. – Т.84. – 58-61.
5. Daveau M, Christian D, Julien N, et al. The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines on hepatoma HepG2 cells. – FEBS Lett. – 1988. – 241. – №1. – Т.2. – 191-194.
6. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. – CURR MOL MED. – 2012. – 12. – 625-633.
7. Xiao J, Wang X, Hu K et al. Serum fetuin-A levels are inversely associated with clinical severity in patients with primary knee osteoarthritis. – Biomarkers. – 2013. – №18. – Т.1. – 51-54.

8. Ozturk S, Keser M, Kozaci D et al. Fetuin-A and its association with disease activity on psoriatic arthritis. – *Ann Rheum Dis*. – 2014. – №73. – 207.
9. Sato H, Kazama JJ, Wada Y et al. Decreased levels of circulating α 2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. – *Intern Med*. – 2007. – №46. – 1685-92.
10. Li W, Zhu S, Li J, et al. A hepatic protein, fetuin-a, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. – *PLoS ONE* 2011. – №6. – T.2. – e16945.
11. (Wang H, Tracey KJ); Fetuin opsonizes macrophage-deactivating cations. In: Marshall JC, Cohen J, ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Immune Response in the Critically Ill*. – Springer Verlag Press. – 1999. – 155–163.

**РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ
И КОМОРБИДНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННЫХ
УРОВНЕЙ NAMPT**

**Поляков В.А.², Сивордова Л.Е.¹, Ахвердян Ю.Р.¹, Папичев Е.В.¹,
Полякова Ю.В.¹, Заводовский Б.В.¹**

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

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

В статье проведена оценка прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с остеоартритом в зависимости от уровня Nampt, целесообразность проведения специализированного сосудистого скрининга у различных групп пациентов.

Ключевые слова: воспаление, остеоартрит, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, специализированный сосудистый скрининг

**RISK OF PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR DISEASES
IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND COMORBIDITY
ON THE BACKGROUND OF HIGH LEVELS NAMPT**

**Polyakov V.A.², Seewordova L.E.¹, Akhverdyan Y.R.¹, Papichev E.V.¹,
Polyakova Y.V.¹, Zavodovsky B.V.¹**

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

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

The article assesses the progression of cardiovascular diseases in patients with osteoarthritis, depending on the level of Nampt, the feasibility of specialized vascular screening in different patient groups.

Key words: inflammation, osteoarthritis, progression of cardiovascular diseases, specialized vascular screening

Введение/цель

Оценка прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с остеоартритом (ОА) и коморбидностью путем определения сывороточной концентрации никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (Nampt) позволяет более точно прогнозировать развитие симптоматического стеноза сонных артерий в ближайшем времени не зависимо от степени атеросклеротического поражения сосудов. В сочетании с ультразвуковым исследованием сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа (ТИМ), уровень стеноза и plaque score (сумма толщины определяемых бляшек в обеих сонных артериях)) даст важный показатель для оценки тяжести атеросклероза. Качественная диагностика по значению сывороточной концентрации Nampt при планировании долгосрочной терапии ОА с учетом коморбидной патологии может использоваться в целях оптимизации лечебных мероприятий и повышения приверженности к терапии с учетом риска развития ишемии.

Согласно данным ВОЗ, ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов, которое наблюдается более чем у 10-20% популяции населения земного шара [1]. В России до 40% населения старше 70 лет страдают этим заболеванием, каждый четвертый из них не способен переносить ежедневные физические нагрузки, до 80% из их числа постоянно испытывают сильные боли, существенно ухудшающие качество жизни [2]. Временная нетрудоспособность, связанная с данной патологией, по частоте встречаемости находится на третьем месте, а по числу дней временной нетрудоспособности — на втором [3, 4]. В патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) суставов в настоящее время важная роль отводится полиморбидности, и данные заболевания рассматриваются не только с позиции локальной суставной патологии, но и с позиции нарушения многих факторов обмена веществ [5]. В последнее десятилетие доказана близость многих патогенетических механизмов развития ревматического воспаления с процессами атеросклероза и атероматоза [6]. РЗ рассматриваются как дополнительные факторы риска раннего развития инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза крупных сосудов [7].

В настоящее время большой интерес вызывает изучение свойств никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (nicotinamidphosphoribosyltransferase, Nampt). В эксперименте Nampt проявляет провоспалительные и

иммуномодулирующие свойства, стимулирует процесс ангиогенеза при гипоксических состояниях в синовии [8]. Предполагается, что Nampt влияет на синтез биологически активных веществ, играющих важную роль в патогенезе ОА и атеросклероза, что дает возможность по-новому увидеть причины полиморбидности при ОА. Много внимания уделяется реабилитации пациентов с уже свершившимися сердечно-сосудистыми катастрофами [9].

Можно предположить, что определение уровня Nampt в крови пациентов с ОА, уже используемое для уточнения тяжести течения ОА при наличии коморбидных заболеваний позволит более точно прогнозировать развитие симптоматического стеноза сонных артерий в ближайшее время, не зависимо от степени атеросклеротического поражения сосудов, у пациентов, нуждающихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, решить вопрос необходимости углубленного обследования сердечно-сосудистой системы и определит выбор обезболивающей и базисной терапии ОА.

Материал и методы

Обследовано 140 человек, из которых 80 пациентов с первичным ОА, 60 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения, из них 52 (65%) женщины (средний возраст $52,08 \pm 1,58$ лет) и 28 (35%) мужчин ($54,07 \pm 2,0$ лет). Пациенты с ОА были сопоставимы по возрасту с группой практически здоровых лиц (женщины – $p > 0,1$, мужчины – $p > 0,1$). Пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ "ГКБСМП № 25" г. Волгограда в период с 2011 по 2013 г.г., где им было проведено полное клинико-инструментальное обследование, на амбулаторном лечении в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР» и в ГАУЗ «Клиническая поликлиника № 3" Центрального района г. Волгограда. Через 2 года был проведен анализ сосудистых событий, произошедших вне периода наблюдения за пациентами.

Критерии включения: возраст от 38 до 80 лет, наличие первичного ОА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (R. Altman, 1986, 1991 г.г.), ИМТ от 25,0-29,9 кг/м², подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: хирургические операции, инфекции в течение 8 недель, тяжелая сопутствующая патология (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения), новообразования склонные к прогрессированию, в т.ч. в анамнезе, злоупотребление алкоголем, психические заболевания, беременность и кормление грудью, лихорадочные состояния неясной этиологии, активная форма туберкулеза, гепатита В, С, вирус иммунодефицита человека, любые заболевания по мнению исследователя, препятствовавшие участию в исследовании.

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программных пакетов "STATISTICA 6.0 для Windows". Количественные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического критерия достоверности Стьюдента, качественные данные с использованием непараметрического критерия достоверности "хи-квадрат". Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Средний уровень Nampt у больных ОА составил $4,18 \pm 0,18$ нг/мл, что достоверно выше показателей здоровых лиц ($p < 0,001$). Наиболее частые коморбидные состояния, встречающиеся при ОА и способствующие его прогрессированию (представлены в порядке ранжирования): ожирение, АГ, атеросклероз и ассоциированные с ним состояния (ишемическая болезнь сердца, периферический атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия), СД, патология щитовидной железы, ХОБЛ, токсические висцеропатии, патология ЖКТ [10]. Основными причинами повышения кардиоваскулярного риска являются воспалительные поражения сердца и сосудов, ускоренное прогрессирование атеросклероза на фоне хронического воспаления, а также побочные эффекты медикаментозной терапии [11]. С целью персонификации фармакотерапии следует уточнить коморбидный статус пациента: биохимические показатели липидного и углеводного обмена, аминотрансферазы [10]. ТИМ рассматривают как доказанный неинвазивный суррогатный маркер атеросклероза [12, 13, 14]. ТИМ менее 25 перцентилей от нормативных показателей рекомендации Американского общества эхокардиографии (2008г.) отмечена у 37 паци-

ентов (46,25%), ТИМ от 25 до 75 перцентилей – у 31 (38,75%) пациента и 75 и более перцентилей – у 12(15%) больных. (Если значение ТИМ ³ 75 перцентили, то сердечно-судистый риск высокий, больше 25, но меньше 75 перцентили – риск умеренный, менее 25 перцентилей – риск низкий [15, 16]). В мета-анализе Logenz восьми исследований, в которые вошло 37 197 человек, было показано, что увеличение ТИМ на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития ИМ с 10% до 15%, а риска развития инсульта с 13 до 18% [17].

Через 2 года ретроспективно оценили прогрессирование ССЗ в группе пациентов с ОА и в группе здоровых лиц. Выявлено усугубление имевшейся кардиологической патологии в группе пациентов с ОА у 38 человек и у 10 в группе лиц, не имевших признаков остеоартроза на момент включения.

Результаты представлены в таб.

Таблица

Заболевание	Группа с остеоартрозом, N =80			Группа сравнения, N=60			χ^2 ;p
	ТИМ < 25	25 $\geq$ ТИМ $\leq$ 75	ТИМ > 75	ТИМ < 25	25 $\geq$ ТИМ $\leq$ 75	ТИМ > 75	
Увеличение стадии/риска ГБ	2	5	11	0	2	4	$\chi^2=3,77$ p=0,0521
Увеличение ФК ИБС	1	2	16	0	1	3	$\chi^2=7,29$ p=0,0069
Нефатальный ИМ	0	0	1	0	0	0	$\chi^2=0,78$ p=0,3848

$$\chi^2 = 14,47; p = 0,0001$$

Таким образом, при исследовании вероятного маркера тяжести течения ОА, можно одновременно уточнить степень рисков ишемических событий у пациентов с ОА и коморбидностью. В комплексе с дополнительными исследованиями, рекомендованными РМОТ, повышенный уровень Nampt, свидетельствует о повышенном риске прогрессирования ССЗ в ближайшие 2 года, что требует дополнительного обследования пациентов на на-

личие изменений в сосудистой стенке. По степени риска прогрессирования ССЗ рассматривается возможность длительного назначения НПВП или альтернативные методы обезболивания, осуществляется персонализированный подход к оценке состояния пациента.

Список литературы

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН – 2012 – 512 с.
2. Lee, Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis / Y. Lee // *Curr Rheum Rep* 2013 – 15(1) – С.300.
3. Галушко, Е.А. Частота болей в области суставов на территории России / Е.А. Галушко, Ф.Ш. Эрдес // *Боль*. – 2009. -№ 4 (25). – С. 18 -22.
4. Hubertsson, J. Risk of sick leave and disability pension in working-age women and men with knee osteoarthritis / J. Hubertsson, I. F. Petersson, C. A. Thorstensson, M. Englund // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Vol. 72. – P. 401-405.
5. Насонова, В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности / В. А. Насонова // *Consilium Medicum* – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 5-8.
6. Adya, R. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis / R. Adya, B. K. Tan, J. Chen, H. S. Randeva // *Atherosclerosis*. – 2009. - Vol. 205. – P. 113-119.
7. Calza, S. Research article open access obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999—2000 Italian National Health Survey / S. Calza, A. Decarli, M. Ferraroni // *BMC Public Health*. – 2008. – № 8. – P. 140.
8. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities / F. Brentano, O. Schorr, C. Ospelt [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2007. – № 56. – P. 2829–2839
9. Гурьянова, Е.А. Результаты реализации пилотного проекта "Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации" в Чувашской республике (неврологический и кардиологический профили) / Е.А. Гурьянова, В.В. Иванова, О.А. Тихоплав // *Вестник восстановительной медицины*. – 2018. – № 2 (84). – С. 47-52.

10. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis / Y. Duan, D. Hao, M. Li [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 985-990.

11. Алексеева, Л.И. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) / Л.И. Алексеева, А.В. Наумов // Москва, 2017 г.

12. Заводовский, Б.В. Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях / Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова // *Терапевтический архив* 2018.- Том. 90. – №8 - С 101-106.

13. Cobble, M. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice / M. Cobble , B. Bale // *Postgrad Med.* – 2010 -122(1) – P.10-8.

14. Carotid intima-media thickness: more than a research tool / P.Verhamme, F. Kerkhof, I. Buysschaert. [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2010. – 65(1) – P.59-66.

15. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца / А.И. Ершова, А.Н. Мешков, С.А. Шальнова и др. // *Профилактическая медицина* – 2014 - 17(6) – С.56-63.

16. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force / J.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst, [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr* – 2008. – 21 – (2) – P.93-111.

17. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.V. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots, [et al.] // *Circulation* – 2007. – 30. – 115(4). – P. 459-67.

РОЛЬ NAMPT/ PBEF1 В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Полякова Ю.В.¹, Сивордова Л.Е.¹, Ахвердян Ю.Р.¹, Папичев Е.В.¹,
Шилова Л.Н.², Заводовский Б.В.¹**

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

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

Никотинамид фосфорибозилтрансфераза (Nampt)/фактор, стимулирующий колонии пре-В клеток (PBEF1) стимулирует синтез матричных металлопротеиназ и хемокинов, поддерживающих синовиальное воспаление, обусловленное лейкоцитарной инфильтрацией. Положительная корреляция между Nampt/ PBEF1 и С-реактивным белком подтверждает его роль, как медиатора воспаления. Целью настоящего исследования было изучение концентрации Nampt/PBEF1 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом. Больные ревматоидным артритом с повышенным уровнем Nampt/ PBEF1 достоверно чаще имели более высокую степень активности. Предполагается, что Nampt/PBEF1 может рассматриваться как важное звено поддерживающее воспаление в патогенезе ревматоидного артрита.

Ключевые слова: Никотинамид фосфорибозилтрансфераза; Nampt; фактор, стимулирующий колонии пре-В клеток 1; PBEF1; ревматоидный артрит; воспаление; цитокины

THE ROLE OF NAMPT / PBEF1 IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

**Polyakova Y.V.¹, Seewordova L.E.¹, Akhverdyan Y.R.¹, Papichev E.V.¹,
Shilova L.N.², Zavodovsky B.V.¹**

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

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

Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt)/Pre-B-cell colony enhancing factor 1 (PBEF1) stimulates the synthesis of matrix metalloproteinase's and chemokines, supporting synovial inflammation caused by leukocyte infiltration. A positive correlation between visfatin and C-reactive protein confirms its role as a mediator of inflammation. The purpose of this study was to evaluate the serum concentrations Nampt/ PBEF1 levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis patients with elevated levels of Nampt/PBEF1 significantly more likely to have a higher

degree of activity. Nampt/PBEF1 can be regarded as an important link in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Keywords: Nicotinamide Phosphoribosyltransferase; Nampt; Pre-B-cell colony enhancing factor 1; PBEF1; Rheumatoid Arthritis; inflammation; cytokines

Введение/цель

В настоящее время в патогенезе РА рассматривается ведущая роль Т-лимфоцитов, моноцитмакрофагальных клеток, синтезирующих цитокины, которые обладают провоспалительной активностью, и роль автономных неиммунных механизмов, определяющих опухолеподобный рост синовиальной ткани, приводящий к деструкции суставного хряща [1].

В изучении патогенеза острого и хронического воспалительного процесса научный интерес представляет никотинамид фосфорибозилтрансфераза (Nampt) или фактор, стимулирующий колонии пре-В клеток 1 (PBEF1).

Фактор, стимулирующий колонии пре-В клеток – цитокин, стимулирующий созревание и дифференцировку В лимфоцитов в присутствии IL-7. Было показано, что данный фактор участвует в процессе дифференцировки и других иммунных клеток (нейтрофилов и макрофагов) [2].

Было показано, что существует внеклеточная форма Nampt/PBEF1, которая участвует в процессе дифференцировки иммунных клеток. Выделяется Nampt/PBEF1 при активации моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток и В-клеток [3]. Активация и выделение Nampt/PBEF1 происходит в воспаленной синовиальной ткани мышей с антиген-индуцированным артритом, а так же в плазме крови и синовиальной жидкости больных РА. Nampt/PBEF1 может регулировать активацию лейкоцитов и синовиоцитов человека как за счет увеличения количества костимуляторных молекул, стимуляции синтеза интерлейкина-1 β (IL), IL-6 и TNF- α , так и воздействуя на предполагаемые рецепторы мембран клеток. Положительная корреляция между Nampt/PBEF1 и СРБ подтверждает его роль, как медиатора воспаления [4]. Считается, что повышенные концентрации Nampt/PBEF1 могут стимулировать системное воспаление.

Цель исследования. Уточнить связь концентрации Nampt/PBEF1 в сыворотке крови пациентов с клиническими проявлениями и лабораторными маркерами активности РА.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов с достоверным диагнозом РА, из них 96 женщин и 44 мужчины. На этапе скрининга пациенты должны были соответствовать критериям включения (возраст от 18 до 80 лет, наличие достоверного диагноза РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании) и исключения (любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 недель, тяжелая сопутствующая патология), новообразования, любые иные состояния и заболевания, которые, по мнению исследователя, препятствовали удовлетворительному участию в исследовании.

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программных пакетов "STATISTICA 6.0 для Windows", STATGRAPHICS Centurion XVI.I. Количественные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического критерия достоверности Стьюдента, качественные данные с использованием непараметрического критерия достоверности "хи-квадрат". Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Всем пациентам проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Уровень Nampt/PBEF1 в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1).

Пациенты с РА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых лиц (женщины – $p > 0,1$, мужчины $p > 0,1$). Контрольная группа состояла из 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет без жалоб на боли в суставах в течение жизни.

Результаты/обсуждение

Средний уровень Nampt/PBEF1 в сыворотке крови у здоровых лиц составил $2,43 \pm 0,17$ нг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных значений Nampt/PBEF1 у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до 5,07 нг/мл.

Достоверной разницы в уровне Nampt/PBEF1 у здоровых мужчин и женщин выявлено не было ($p > 0,1$), что подтверждено и в других исследо-

ваниях [10]. Подтверждена достоверная разница уровней циркулирующего Nampt/PBEF1 в зависимости от ИМТ ($p=0,017$). Имелась некоторая тенденция к увеличению уровня Nampt/PBEF1 с возрастом, но она была не достоверной ($p>0,05$).

Уровень нормальных значений Nampt/PBEF1 у здоровых лиц с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² составил 0,14 – 3,9 нг/мл, с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – 5,9 нг/мл. Лица с ИМТ более 29,9 кг/м² в исследование не набирались.

Средний уровень Nampt/PBEF1 у больных с РА составил $6,27 \pm 0,18$ нг/мл, что достоверно выше показателей здоровых лиц ($p<0,001$), независимо от ИМТ. Повышенный уровень Nampt/PBEF1t в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов из 140, что составило 84,29% случаев. Достоверных различий по уровню Nampt/PBEF1 в зависимости от пола у больных с РА мы не получили ($p=0,056$). Достоверных различий уровня Nampt/PBEF1 у больных РА в зависимости от возраста выявлено не было. Мы так же изучили уровень Nampt/PBEF1 в сыворотке крови больных РА в зависимости от клинической картины заболевания. Высокий уровень Nampt/PBEF1 у больных с РА был характерен для пациентов с более высокой степенью активности, АЦЦП-позитивных, с наличием внесуставных проявлений.

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня Nampt/PBEF1 все пациенты с РА были разделены нами на 2 группы – 1 группа (118 пациентов) с повышенным уровнем Nampt/PBEF1 в сыворотке крови (более 3,9 нг/мл), и 2 группа (22 пациента) – с нормальными показателями. В обеих группах нами были изучены клинические проявления РА. Результаты представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Взаимосвязь между лабораторными показателями, отражающими активность РА и уровнем Nampt/PBEF1 в сыворотке крови

Лабораторные показатели, (M±m)	I группа с повышенным уровнем Nampt/PBEF1 (N=118)	II группа с нормальным уровнем Nampt/PBEF1 (N=22)	Достоверность (t, p)
СОЭ, мм час	$37,83 \pm 1,57$	$22,46 \pm 0,56$	$p<0,001$
СРБ (норма – менее 5,0 мг/л)	$56,09 \pm 3,73$	$21,65 \pm 1,38$	$p<0,001$

Таблица 2

**Клинические проявления РА в зависимости
от уровня Nampt/PBEF1 в сыворотке крови**

Клинические проявления	С повышенным уровнем Nampt/PBEF1, N(118) 1 группа	С нормальным уровнем Nampt/PBEF1, N(22) 2 группа	Достоверность (χ^2, p)
Серопозитивный по РФ	76 (64,41%)	7 (31,82%)	$\chi^2=8,159$ p=0,0043
Серонегативный по РФ	42 (35,59%)	15 (68,18%)	
АЦЦП позитивный	79 (66,95%)	9 (40,91%)	$\chi^2=5,386$ p=0,0203
АЦЦП негативный	39 (33,05%)	13 (59,09%)	
Активность I	3 (2,54%)	8(36,36%)	$\chi^2=48,293$ p<0,001
Активность II	29(24,58%)	13(59,09%)	
Активность III	86 (72,88%)	1(4,55%)	
Ренген. ст. I	8 (6,78%)	6 (27,27%)	$\chi^2=20,043$ p<0,001
Ренген. ст. II	56 (47,46%)	5 (22,73%)	
Ренген. ст. III	51 (43,22%)	7 (31,82%)	
Ренген. ст. IV	3 (2,54%)	4 (18,18%)	
ФК I	13(11,02%)	8 (36,36%)	$\chi^2=16,319$ p=0,001
ФК II	69 (58,47%)	5 (22,73%)	
ФК III	32 (27,12%)	6 (27,27%)	
ФК IV	4 (3,39%)	3 (13,64%)	
Неэрозивный артрит	1 (0,85%)	13 (59,09%)	$\chi^2=69,892$ p<0,001
Эрозивный артрит	117 (99,15%)	9 (40,91%)	
Суставная форма	72 (61,02%)	20 (90,91%)	$\chi^2=7,354$ p=0,0067
С внесуставными проявлениями	46 (38,98%)	2 (9,09%)	

Для пациентов с повышенным уровнем Nampt/PBEF1 в сыворотке крови была характерна более высокая активность заболевания по индексу DAS28, серопозитивность по АЦЦП, РФ, более высокий уровень СРБ, СОЭ, быстро прогрессирующее течение, внесуставные проявления заболевания.

Вероятнее всего, повышение уровня Nampt/PBEF1 у больных РА связано с активностью заболевания. Предполагается, что ингибирование ферментативной активности Nampt/PBEF1 может использоваться при разра-

ботке препаратов для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний по аналогии с онкологическими заболеваниями [5].

Имеющиеся в литературе данные, наши исследования позволяют связать повышенный уровень Nampt/PBEF1 с активностью течения РА [6]. Физиологическая и патофизиологическая роль и значимость Nampt/PBEF1 может заключаться в изменении генетически обусловленного воспалительного или иммунного ответа при определенном фенотипе, так как Nampt/PBEF1 вызывает хемотаксис и увеличивает синтез IL-1, TNF- α , IL-6 и костимуляторных молекул CD14 моноцитов. Это повышает их способность вызывать аутопролиферацию. Nampt/PBEF1 активизирует лейкоциты человека и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов. В ряде исследований положительная корреляция между Nampt/PBEF1 и СРБ подтверждает роль Nampt/PBEF1, как медиатора воспаления. Повышенные концентрации уровня Nampt/PBEF1 могут характеризовать системное воспаление при различных заболеваниях [5].

Выводы/заключение

В ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией Nampt/PBEF1 в сыворотке крови и тяжестью течения РА. Определение концентрации Nampt/PBEF1 в сыворотке крови больных РА может повысить качество диагностики этого заболевания, определить прогноз течения болезни. Своевременное начало адекватной терапии способствует поддержанию качества жизни пациентов с РА на хорошем уровне [7]. Повышение уровня Nampt/PBEF1 в сыворотке крови может выступать как маркер тяжести и прогрессирования РА.

Список литературы

1. Насонова В.А., Насонов Е. Л., ред. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Compendium. М.: Литтерра; 2010. 448 с.
2. J. R. Mc. Glothlin, L. Gao, T. Lavoie [et al.] Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor. Biochem Genet. 2005; Vol. 43: P. 27–141.
3. Heruth D. P., Zhang L.Q., Ye S.Q. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Rheumatoid Arthritis. J Bioanal Biomed. 2011; 3: P. 76-80.

4. Polyakova J.V., Simakova E.S., Zavodovsky B.V. [et al.]. Serum visfatin determination in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(2): P. 886.
5. Song J., Ke S.-F., Zhou C.-C. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Is Required for the Calorie Restriction-Mediated Improvements in Oxidative Stress, Mitochondrial Biogenesis, and Metabolic Adaptation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 10: 1093.
6. Fox E. J., Leeder J. S., Ye S. Q., Becker M. L. Decreased Expression of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Methotrexate. *J Rheumatol.* 2013; 40: P. 741-42.
7. Доценко С.С., Шилова Л.Н., Королик О.Д., Коренская Е.Г. Качество жизни больных ревматоидным артритом. В сборнике: XI национальный конгресс терапевтов Сборник материалов XI национального конгресса терапевтов. 2016; С. 48.

**LEVEL OF NICOTINAMIDE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE
AS PATHOGENETIC FACTORS CONTRIBUTING
TO OSTEOARTHRITIS PROGRESSION**

**Sivordova L.E., Polyakova J.V., Akhverdyan Y.R.,
Papichev E.V., Zavadovsky B.V.**

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

In this study, we studied the dynamics of clinical manifestations, carbohydrate and lipid metabolism, nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) level due to lower body weight in 80 patients with osteoarthritis. Visfatin level in serum was determined by indirect solid phase ELISA using a commercial test systems (RaiBiotech, cat № EIA – VIS -1). As a result of our study patients with OA with weight loss of more than 5 kg had more obvious pain relief than patients with the original weight. At the same time a significant improvement has been seen in carbohydrate and lipid metabolism. These findings suggest that there is a possible role of visfatin in the pathogenesis of osteoarthritis. All patients with OA with a BMI over 25 kg / m² are recommended to lower their weight to decrease the mechanical stress on the joints, and also to reduce the severity of inflammation and metabolic disorders.

Keywords: osteoarthritis, overweight, metabolic syndrome, nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt.

**УРОВЕНЬ НИКОТИНАМИД
ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ КАК
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ОСТЕОАРТРИТА**

**Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.,
Папичев Е.В., Заводовский Б.В.**

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

Цель исследования: изучение клинико-патогенетического значения уровня никотинамид фосфорибозилтрансферазы (Nampt) у больных остеоартритом (ОА) с метаболическим синдромом, оценка его динамики на фоне снижения массы тела. Обследовано 80 больных ОА и 30 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Уровень Nampt в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом (RaiBiotech, cat № EIA – VIS -1).

Результаты: Уровень Nampt коррелировал с выраженностью суставного синдрома, тяжестью, скоростью прогрессирования заболевания. В группе больных со снижением массы тела более чем на 5 кг за три месяца (18 пациентов (23%)) наблюдалась достоверная позитивная динамика по выраженности суставного синдрома, уровня боли по ВАШ, WOMAC и потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВС), а также степени нарушений липидного профиля, уровня С-реактивного белка и уровня Nampt на фоне снижения массы тела.

Вывод: Уровень Nampt в сыворотке крови имеет определенное патогенетическое значение, отражает тяжесть суставного синдрома и степень выраженности метаболических нарушений при ОА. Снижение массы тела более 5 кг позволяет снизить концентрацию Nampt в сыворотке крови.

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, никотинамид фосфорибозилтрансфераза, Nampt.

Objective: to study the effect of weight loss over 5 kg on the clinical manifestations of OA, indicators of water, lipid metabolism and visfatin serum levels in patients with OA.

Material and methods

We observed 110 people: 80 patients with OA and 30 healthy individuals in the control group. All patients provided written informed consent to participate in the study according to the Helsinki Declaration. According to the dependence of visfatin level on body mass index (BMI), people with BMI of 25 to 30 kg / m², aged 18 to 79 years participated in the study.

Patients with different forms of OA ranged in age from 36 to 78 years, of whom there were 52 (65%) women (mean age $52,08 \pm 1,58$ years), and 28 (35%) of men (mean age – $54.07 \pm 2,0$ years). Patients with OA were comparable in age with the control group ($t = 1,97$, $p > 0.05$ and $t = 2,0$, $p > 0.05$, respectively). The control group consisted of 20 women and 10 men aged 22 to 55 years with no complaints of pain in the joints over a lifetime, and without clinical signs of OA.

Visfatin level in serum was determined by indirect solid phase ELISA using a commercial test systems (RaiBiotech, cat № EIA – VIS -1), level of C-reactive protein (CRP) in the blood serum was determined by ELISA -"Hema-Medica" (St. Petersburg). Glucose, triglycerides, HDL and LDL levels were determined by standard techniques before treatment and 3 months after that. Baseline characteristics were not significantly different.

Results

As overweight patients were recruited in the study, hypocaloric diet low in animal fats and physiotherapy has been recommended to all participants. The positive dynamics in body weight loss over 5 kg within 3 months has been achieved by 18 patients (23%). Only nonsteroidal antiinflammatory drugs in standard dosages were prescribed as a drug therapy for all patients with OA. All patients were divided into two groups to study the effect of weight loss on the clinical manifestations of OA. The first group consisted of patients who were able to reduce body weight by 5 kg and more (18 pers.), the second group – patients with weight reduction of less than 5 kg and patients without any weight loss (62 pers.).

The level of pain has been assessed by visual analog scale (VAS) at rest and during walking and the total index was calculated in the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).

In analyzing the parameters before and after treatment, it should be noted that we observed significant decrease in the severity of the clinical manifestations of OA (decrease the level of pain on the VAS scale at rest and during walking, total score on the WOMAC), visfatin level, CRP, and glucose levels and lipid profile in the 1st group of patients. These data proves that obesity may be an important risk factor for OA progression. As a result, weight loss results in decreasing metabolic disorder severity. In the second group of patients we have seen a decrease in all the parameters, but a significant difference has been observed only in the level of CRP, level of pain at rest and during walking according to VAS scale and total index on the WOMAC. However, patients with weight loss over 5 kg had significantly greater positive dynamics of clinical parameters than in the second group without weight loss.

This fact is probably explained by the decreased activity of inflammatory process after OA therapy and weight reduction. Lack of significant changes in the second group may be due to partial compliance with the recommendations.

The risk factors of osteoarthritis (OA) are considered to be genetic predisposition, overweight, professional, sport and everyday overloads, injuries, age over 50 years and other joint diseases [2,4]. According to the authors of these studies there is a relationship between the chemical and metabolic mechanisms of OA and overweight. Obesity is a condition that prolongs chronic inflammation and promotes synthesis and secretion of pro-inflammatory factors by adi-

pose tissue, such as classical cytokines (interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α)), adipokines (leptin, adiponektin, resistin) [8] and other newly identified proinflammatory factors (hemerin, lipokain, serum amyloid protein 3) [1,3,5]. The adipose tissue contains many stromal fibroblasts, which secrete adipokines, the inflammation in adipose tissue may be the reason for systemic and metabolic disorders [7].

Nowadays one of the most actively studied adipokines is nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin, Nampt). Many studies have shown that its level increases in obesity [4]. Visfatin is directly involved in the pathogenesis of vascular inflammation – the main cause of atherosclerosis, it can also affect the inflammation in local tissues and together with other adipokines influences the development of OA [6]. It is proved that obesity is associated with the progression of OA, with the presence of hypertension, dyslipidemia, and to a lesser extent with diabetes and glucose resistance [9]. We can assume that weight loss in patients with OA will not only result in clinical improvement, but also will reduce visfatin concentration in blood serum, as well as decrease the severity of metabolic changes.

Conclusion: As a result of our study patients with OA with weight loss of more than 5 kg had more obvious pain relief than patients with the original weight. At the same time a significant improvement has been seen in carbohydrate and lipid metabolism. These findings suggest that there is a possible role of visfatin in the pathogenesis of osteoarthritis. All patients with OA with a BMI over 25 kg / m² are recommended to lower their weight to decrease the mechanical stress on the joints, and also to reduce the severity of inflammation and metabolic disorders.

References

1. Заводовский, Б.В. и др. Прогностическое значение определения уровня лептина при остеоартрозе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 115. № 8. С. 69-72.
2. Насонова, В.А., О.И. Мендель, Л.Н. Денисов и др. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 29-37.

3. Павлова, А.Б., Ю.Р. Ахвердян, Е.С. Симакова и др. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. №1. – С.38-41.
4. Akhverdyan, Y., B. Zavodovsky, L. Seewordova et al. Adipokines as new laboratory markers in osteoarthritis // Ann Rheum Dis 2013. – Vol. 72 (Suppl. 3):702.
5. Conde, J., R. Gomez, G. Bianco et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. – Vol. 70 (№ 3). – P. 551–559.
6. Duan, Y., D. Hao, M. Li et al. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32 (№ 4). – P. 985-990.
7. Erlangga, Y., R.G. Nelissen, A. Ioan-Facsinay et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 761—765.
8. Gosset, M., F. Berenbaum, C. Salvat et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis // Arthritis and Rheumatism. – 2008. -Vol. 58 (№ 5). – P. 1399–1409.
9. Mattu, H. S., H. S. Randeva Role of adipokines in cardiovascular disease // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 216 (№ 1). – P. 17-36.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ХОНДРОГАРД® В ТЕРАПИИ ГОНАРТРОЗА

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.,

Кравцов Г.И., Заводовский Б.В.

*ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия*

В статье представлены результаты исследования клинической эффективности, переносимости и безопасности инъекционной формы хондроитинсульфата препарата Хондрогард®. В исследование было включено 30 больных гонартрозом, которые были разделены на две группы. Пациенты первой группы в течение двух месяцев получали Хондрогард® «Сотекс», (n=15), второй группы – Алфлутоп «Ромфарма» (n=15). В результате исследования было выяснено, что Хондрогард® эффективно снижает болевой синдром, скованность и функциональную недостаточность суставов при гонартрозе, не уступает препарату сравнения по анагетическому эффекту, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления, способствует снижению потребности в нестероидных противовоспалительных средствах. Исследование продемонстрировало клиническую целесообразность курса терапии хондроитинсульфатом длительностью в 30 инъекций. Применение Хондрогарда® не вызывало развития серьезных побочных эффектов, их частота не превышала показателей группы сравнения.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, хондропротекторы, хондроитин-сульфат, хондрогард, алфлутоп, болевой синдром, WOMAC.

STUDY OF THE CLINICAL EFFICACY OF INJECTABLE HONDROGARD® IN GONARTHRISIS

Sivordova L.E., Polyakova J.V., Akhverdyan J.R.,

Kravtsov G.I., Zavadovsky B.V.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

Our purpose was to research clinical efficiency, tolerability and safety of injectable “Hondrogard”. We studied 30 patients with osteoarthritis of the knee, which were divided into 2 groups. 1-st group – 15 patients who underwent “Hondrogard” (“Sotex”) treatment. 15 patients (2-nd group) received “Alflutop” (“Rompharm”) injection. We revealed that “Hondrogard” was as effective as “Alflutop”. Those medicines reduced pain, stiffness and NSAIDs consumption, improved function of the joints, laboratory markers of inflammation. We didn’t note severe adverse effects. Nobody of the patients cancelled of the drugs and with drew due by-effects.

Key words: Osteoarthritis of the knee, Slow-acting symptomatic osteoarthritic drugs, Chondroitin sulfate, Hondrogard, Alflutop, Pain, WOMAC.

Введение/цель

Остеoarтроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием костно-мышечной системы, его распространенность среди населения России составляет до 10% [1,7]. С возрастом частота ОА резко возрастает: каждый второй пациент с этим заболеванием старше 50 лет; старше 70 лет рентгенологические признаки ОА определяются у 90% женщин и у 80% мужчин [4,5]. Несмотря на то, что ОА не влияет непосредственно на жизненный прогноз, это заболевание является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности [6].

Фармакологический рынок России насыщен симптоматическими структурно-модифицирующими медленнодействующими лекарственными средствами для лечения остеоартроза (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSA DOA) [8,9,10]. Широкий выбор препаратов предоставляет лечащему врачу прекрасную возможность индивидуального подбора лекарства, исходя из особенностей пациента и клинической ситуации. Одним из препаратов этой группы является Хондрогард[®], производства компании «Сотекс».

Целью настоящего исследования было изучить клиническую эффективность Хондрогарда[®] по сравнению с наиболее широко применяемым препаратом этой группы (Алфлутопом).

Материал и методы

В исследование было включено 30 больных гонартрозом, из них 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 45 до 70 лет. Средний возраст больных составлял $59,39 \pm 9,17$ лет.

Эффективность проводимой терапии оценивалась в соответствии с рекомендациями, приведенными в соответствующих руководствах [7]. Для оценки безопасности терапии регистрировались любые нежелательные явления, развившиеся за период наблюдения, их характер, выраженность, тяжесть и связь с применением препарата (связи нет, маловероятна, возможна, вероятно, определена, неизвестна).

Критериями исключения из исследования являлась неэффективность терапии (усиление болевого синдрома), серьезные нежелательные явления, отказ пациента от участия в исследовании, низкая приверженность терапии и нарушения протокола исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета «STATISTICA 8.0».

Результаты/обсуждение

Больные гонартрозом, участвующие в исследовании, для изучения эффективности и безопасности структурно-модифицирующих медленнодействующих лекарственных средств были рандомизированы на две группы. Группы достоверно не отличались по интенсивности суставного синдрома, характеру течения, степени ФНС, активности, R'стадии заболевания ($p > 0,05$).

Пациенты I-ой группы ($n=15$) получали Хондрогард® «Сотекс» в дозе по 100 мг/1мл в/м через день первые три инъекции, при хорошей переносимости дозу увеличивали до 200 мг/2мл, начиная с 4-й инъекции, курс лечения составил 30 инъекций в течение двух месяцев. Больные II-ой группы ($n=15$) получали Алфлутоп глубоко внутримышечно по 1 мл 1 раз в сутки, курс лечения – 20 инъекций.

Уже через три недели терапии наблюдалось выраженное снижение болевого синдрома по шкале WOMAC в I-ой группе на 15% (в абсолютных значениях: на 37 мм, $p < 0,001$), во II-ой группе на 17% (на 41 мм, $p < 0,001$). Продолжение терапии в группе, получавшей Хондрогард®, способствовало дальнейшему снижению боли, которое к концу второго месяца составило 45% (106 мм, $p < 0,001$), соответственно. Оценка динамики скованности в коленных суставах продемонстрировала те же тенденции: к третьей неделе 13% и 15%, к окончанию второго месяца в I-ой группе 37% ($p < 0,001$). Повышение уровня функциональных показателей составило 14%, 17% и 34%, соответственно ($p < 0,001$). Снижение функциональной недостаточности суставов – 112 мм, 119 мм и 309 мм, соответственно ($p < 0,001$).

Благодаря снижению болевого синдрома, на фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение потребности в приеме нестероидных противовоспалительных средств в обеих группах: часть пациентов с хорошей эффективностью хондропротективной терапии уменьшили дозировку или прекратили прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Полностью прекратили прием НПВС 5 больных из I-ой группы (33,33%) и 4 больных из II-ой группы (26,67%). Снижение дозировки и/или кратности приема НПВС наблюдалось еще у 8 больных из I-ой группы (53,33%) и 7 больных из II-ой группы (46,67%).

Исследование эффективности препаратов выявило, что в обеих группах и врач, и больной чаще оценивали эффект от проводимой терапии как хороший и очень хороший у большинства пациентов. Оба курса терапии внутримышечными формами симптоматических медленнодействующих лекарственных средств для лечения остеоартроза показали хорошую эффективность у большинства пациентов. Наиболее высокую субъективную оценку получил Хондрогард[®], однако выявленные различия между группами были статистически незначимыми ($p>0,05$). Положительный эффект терапии отметили 13 пациентов I-ой группы, получавших Хондрогард[®] (86,67%), и 11 из II-ой группы, получавших Алфлутоп[®] (73,33%). Без эффекта или низкая эффективность терапии наблюдалась у 1 больного (6,67%) из I-ой группы и 3 (20,0%) из II-ой группы. По одному пациенту (6,67%) из каждой группы прекратили лечение в связи с побочными эффектами.

Исследование частоты развития побочных эффектов не выявило достоверных различий, в группах отмечалась сопоставимая переносимость препаратов ($p>0,05$). В ходе исследования в обеих группах наблюдались побочные эффекты в виде аллергических реакций (кожный зуд, крапивница, уплотнения на месте введения), которые были выявлены у 1 больного (6,67% случаев), получавшего алфлутоп и 1 больного (6,67%), получавшего Хондрогард[®].

Заключение/выводы

Таким образом, курс терапии внутримышечной формой хондроитинсульфата – Хондрогардом[®] при лечении гонартроза показал высокую терапевтическую эффективность и хорошую переносимость у большинства пациентов. В связи с этим препарат может быть успешно использован при лечении остеоартроза как симптоматическое лекарственное средство, обладающее быстрым выраженным обезболивающим эффектом, уменьшающим функциональную недостаточность суставов и затруднения в повседневной деятельности.

Список литературы

1. Галушко Е.А. Частота болей в области суставов на территории России / Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес // Боль. 2009. – №4(25) . – С.18-22.

2. Зборовский А.Б., Ахвердян Ю.Р., Сивордова Л.Е. и соавт. Эффективность применения неомыляемых соединений бобов сои и авокадо в зависимости от уровня окисленных липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови у сотрудников учреждения здравоохранения города Волгограда с остеоартрозом // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – №2. – С.41-44.

3. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р. и соавт. Влияние снижения массы тела на клинико-лабораторные показатели при остеоартрозе // Паллиативная медицина и реабилитация. 2014. №4. С. 27-30.

4. Сивордова Л.Е. и соавт. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп / Л.Е. Сивордова, Б.В. Заводовский, Ю.В. Полякова, Ю.Р. Ахвердян // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 2. С. 286-290.

5. Симакова Е.С. Клинико-патогенетическое значение дислипидемии в развитии остеоартроза / Е.С. Симакова, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, А.Б. Зборовский, Б.В. Заводовский // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/108-8851> (дата обращения: 16.04.2013).

6. Christensen R. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial / R. Christensen, A. Astrup, H. Bliddal // Osteoarthritis Cartilage. 2005. – Vol. 13. – № 1. – P. 20-27.

7. Hubertsson J. Risk of sick leave and disability pension in working-age women and men with knee osteoarthritis / J. Hubertsson, I.F. Petersson, C.A. Thorstensson, M. Englund // Annals Rheumatic Diseases. 2013. – Vol.72. – P.401-405.

8. Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis / Y. Zhang, J.M. Jordan // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2008. – Vol. 34. – № 3. – P. 515-529.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ГЛЮКОЗАМИНОВОГО КОМПЛЕКСА
ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ ГОНАРТРОЗА**

**Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.,
Заводовский Б.В.**

*ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии
им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия*

Представлены результаты исследования клинической эффективности трансдермального глюкозаминового комплекса Хондроксид® Максимум в сравнении с монотерапией диклофенаком натрия при лечении остеоартрита коленных суставов. Обследовано 40 больных гонартрозом, 28 женщин и 12 мужчин. Средний возраст пациентов составлял $51,38 \pm 8,36$ лет. Показано, что препарат эффективно снимает болевой синдром при гонартрозе, повышает эффективность терапии НПВС по анальгетическому, противовоспалительному эффекту, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления. Препарат восполняет эндогенный дефицит глюкозамина, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща, способствует восстановлению хрящевых поверхностей периферических суставов и суставов позвоночника. Включение в комплексную терапию гонартроза трансдермального глюкозаминового комплекса способствует развитию более быстрого анальгетического эффекта, чем при монотерапии диклофенаком натрия.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, глюкозамин, хондроксид, диклофенак натрия.

**EFFECTIVENESS OF TRANSDERMAL GLUCOSAMINE COMPLEX
IN COMBINED THERAPY OF GONARTHROSIS**

Sivordova L.E., Polyakova J.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V.

*FSBI «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after
A.B. Zborovsky», Volgograd, Russia*

The article presents the results of a study of clinical effectiveness of transdermal glucosamine complex Chondroside® Maximum in comparison with diclofenac sodium monotherapy in the treatment of osteoarthritis of the knee. The study of 40 patients with knee OA, 28 women and 12 men. The average age of the patients was $51,38 \pm 8,36$ years. It is shown that the drug effectively relieves pain in gonarthrosis, increases the effectiveness of therapy for NSAID analgesic, anti-

inflammatory effect, positive influence on the laboratory signs of inflammation. Inclusion in the complex therapy of gonarthrosis transdermal glucosamine complex promotes more rapid analgesic effect than monotherapy with sodium diclofenac.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, coxarthrosis, etoricoxib, diclofenac of a sodium, meloxicam, celecoxib, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain.

Введение/цель

В последние годы внимание исследователей фокусируется на идентификации и значимости отдельных звеньев патогенеза остеоартроза (ОА). В основе его лежит хроническое системное воспаление и нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще – основном и первичном месте патологических изменений. Помимо гиалинового хряща при ОА патологически изменяются и другие ткани сустава: синовиальная оболочка, субхондральная кость, суставная капсула, внутрисуставные связки и околосуставные мышцы [Bobinas D., 2003]. Большой интерес представляют данные о взаимосвязи ожирения, метаболического синдрома и остеоартроза [Зборовский А.Б., 2011]. В то же время многие аспекты лечения гонартроза остаются до конца не выясненными, что требует расширения и углубления научных исследований [3,4]. Существующие препараты не всегда обладают достаточной эффективностью [1], поэтому разработка методов и схем лечения является весьма актуальной задачей. Одним из новых препаратов является трансдермальный глюкозаминовый комплекс Хондроксид® Максимум производства компании «STADA». Его инновационная формула улучшает поступление действующего вещества в ткани сустава и поддерживает его высокую концентрацию за счет включения молекул глюкозамина сульфата в мицеллы размером от 10 до 100 нм с оболочкой из триглицеридов.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность препарата.

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных гонартрозом, из них 28 женщин и 12 мужчин в возрасте от 20 до 64 лет. Средний возраст больных составлял $51,38 \pm 8,36$ лет. Критерии включения: Наличие гонартроза и добровольное письменное информированное согласие на участие в ис-

следовании. Критерии исключения: тяжелые заболевания, иммунодефицит, хронические инфекции, беременность. Эффективность проводимой терапии оценивалась в соответствии с национальными рекомендациями [2]. Регистрировались любые побочные явления (характер, выраженность, тяжесть).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета «STATISTICA 8.0».

Результаты/обсуждение

После первичного клинико-лабораторного обследования больные были разделены на 2 рандомизированные группы. Пациенты 1 группы (n=20) применяли Хондроксид® Максимум 2-3 раза в день плюс диклофенак натрия в дозе 200 мг/сутки. Больные 2-й группы получали диклофенак натрия (n=20) в дозе 200 мг/сут. Длительность непрерывного приема препарата зависела от индивидуальной клинической ситуации и составляла 3 – 4 недели.

Анализ влияния разных схем терапии на выраженность суставного синдрома показал, что и в 1-ой, и во 2-ой группах наблюдалось достоверное снижение индекса WOMAC, выраженности болевого синдрома по ВАШ, выраженности заболевания и повышение качества жизни ($p<0,05$).

В обеих группах и врач, и больной чаще оценивали эффект от проводимой терапии как хороший и очень хороший. Наиболее высокую субъективную оценку получила комбинированная терапия. Добавление трансдермального глюкозаминового комплекса позволяло достоверно быстрее купировать острый суставной синдром и снизить дозу НПВС ($p<0,05$).

Переносимость терапии в группах была сопоставимой ($p>0,05$). Побочные эффекты выявлены у 4 пациентов в 1-ой группе (20% случаев) и 3 больных (15%) во 2-ой группе. Имели место нерезко выраженные диспепсические расстройства, подъем артериального давления, характерные для нестероидных противовоспалительных средств. У 1-го больного наблюдалась аллергическая реакция: сыпь по типу крапивницы в области нанесения крема, препарат был отменен.

Выводы/заключение

Хондроксид® Максимум является относительно новым препаратом, эффективно снимающим болевой синдром при гонартрозе, повышающим эффективность терапии НПВС по анальгетическому, противовоспалитель-

ному эффекту, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления. Включение в комплексную терапию гонартроза трансдермального глюкозаминового комплекса оказывает более быстрый анальгетический эффект проявляющийся в среднем на 3 суток быстрее, чем при монотерапии диклофенаком натрия. Частота побочных эффектов при применении крема Хондроксид® Максимум отличается от группы НПВС не достоверно. Таким образом, Хондроксид® Максимум может быть успешно использован при лечении суставного синдрома при гоноартрозе.

Список литературы

1. Грехов Р.А. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний / Р.А. Грехов, А.В. Александров, И.Ю. Алехина, А.Б. Зборовский // Терапевтический архив. – 2009. – №12. – С.51–54.
2. Полякова Ю.В. Опыт применения препарата Немулеск в лечении суставного синдрома при остеоартрозе / Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова, Е.С. Симакова // РМЖ. – 2013. – №6. – С.310-312.
3. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.:ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 737 с.
4. Akhverdyan Y.R. Adipokines as new laboratory markers in osteoarthritis / Y.R. Akhverdyan, B.V. Zavodovsky, L.E. Seewordova, Y.V. Polyakova // Ann Rheum Dis 2013; 72 (Suppl3):702.
5. Bourque P. Arthrosis pain, limits and functional incapacity in the aged / P.Bourque, J.Dionne, S.Pakzad // Can. J. Aging. 2006. – Vol. 25. – № 4. – P. 401-412.
6. Chrubasik S. Difference in treatment response of osteoarthritic pain in the hip and knee / S.Chrubasik, A.Black // Clin. Rheumatol. 2004. – Vol. 23. – № 3. – P. 274.

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У МУЖЧИН

Трубникова Н.С., Шилова Л.Н.

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

Ревматоидный артрит – одно из часто встречающихся и тяжелых хронических воспалительных заболеваний суставов с очень высокой социальной значимостью для человека, что обусловлено его высокой распространенностью, тенденцией к неуклонному прогрессированию и частой инвалидизацией у пациентов в трудоспособном возрасте. [1] Основной причиной летальности у пациентов с ревматоидным артритом являются сердечно-сосудистые заболевания, а следовательно факт накопления кардиоваскулярных рисков. [2] Ревматоидный артрит является классическим примером для изучения взаимосвязи между системной аутоиммунной патологией и патологией сердечно-сосудистой системы. [4] Основным путем профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов данного профиля остается полная и своевременная оценка кардиоваскулярного риска для определения дальнейшей стратегии по коррекции модифицируемых факторов [3], [5]

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярный риск, факторы кардиоваскулярного риска, ревматоидный артрит у мужчин

FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN MEN

Trubnikova N.S., Shilova L.N.

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» MOH Russia, Volgograd, Russia

Rheumatoid arthritis – one of the most common and serious chronic inflammatory joint disease with a very high social importance to humans, due to its high prevalence, the trend towards a steady progression and frequent disability patients of working age. [1] The main cause of mortality in patients with rheumatoid arthritis are cardiovascular disease, and hence the fact accumulation cardiovascular risks. [2] Rheumatoid arthritis is a classic example for studying the relationship between systemic autoimmune pathology and the pathology of the cardiovascular system. [4] The main way to prevent the development of cardiovascular complications in patients of this profile remains a complete and timely assessment of cardiovascular risk for determining a further strategy for correcting the modifiable factors [3], [5]

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, cardiovascular risk factors, rheumatoid arthritis in men

Введение/цель

Цель исследования: Оценить наличие и степень выраженности кардиоваскулярных рисков у мужчин с ревматоидным артритом, вычислить частоту встречаемости тех или иных модифицируемых факторов, рассчитать риск сердечно-сосудистых осложнений согласно шкале SCORE.

Материал и методы

В рамках данного исследования, проводимого на базе ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП №25» г. Волгограда, было обследовано 60 мужчин в возрасте 45 — 70 лет (средний возраст — 54,6), с достоверным диагнозом ревматоидный артрит (согласно критериям ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria)) с ФК II – ФК IV. Все пациенты были сопоставимы по активности основного заболевания и принимаемой терапии. Включенные в исследование, проходили следующие статистические и медицинские манипуляции: заполнение опросника (возраст обследуемых, анамнез курения, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям), антропометрию, измерение артериального давления, лабораторный контроль липидного и углеводного обмена (холестерин и его фракции, глюкоза натощак и с нагрузкой) и маркеров воспаления (показатели скорости оседания эритроцитов и с-реактивного белка), снятие электрокардиограммы.

Результаты/обсуждение

По данным исследования, из 60 пациентов кардиоваскулярные риски зарегистрированы у 90 % (54 пациента). Средний возраст пациентов, участвующих в исследовании – 54,6 лет.

Частота встречаемости факторов риска разделилась следующим образом: абдоминальное ожирение – 71% (43 пациента), артериальная гипертензия – 64% (39 пациентов); повышенный уровень общего холестерина – 60% (36 пациентов); анамнез сердечно-сосудистых заболеваний – 41% (25 пациентов); гипергликемия – 22% (13 пациентов), курение – 15% (9 пациентов).

Среди поражений органов-мишеней оценивалась гипертрофия левого желудочка (согласно данным электрокардиографии) – 74% (45 пациентов). Повышенная СОЭ (37,2 (16;70) мм\ч) выявлено в 87%; СРБ (19,2 (0;86,0) мг\л) в 74% наблюдений. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по

шкале SCORE очень высокий и высокий наблюдался у 67% исследуемых (41%) коррелирует с активностью системного воспаления ($p < 0,05$).

Выводы/заключение

Подавляющее большинство мужчин, страдающих ревматоидным артритом, имеет факторы кардиоваскулярного риска. Более половины из них имеют высокие и очень высокие сердечно-сосудистые риски, согласно оценке по шкале SCORE. Имеет место прямая корреляция между активностью системного воспаления и увеличением степени сердечно-сосудистого риска у данного профиля пациентов.

Список литературы

1. Ревматология: Национальное руководство (2010). Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой., М.: ГЭОТАР-Медиа. – 720 с.
2. Ташлыков В.А. (2010) Особенности клиники и терапии при ревматоидном артрите. Вест. Северо-Запад. гос. мед.ун-та им. И.И. Мечникова, 2(1): 83–85.
3. Bruce B., Fries J.F. The HAQ. Clin.Exp. Rheum. 2005; 23 (suppl.39): s14-18.
4. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. (2014) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann.Rheum. Dis., 73(1): 62–68.
5. Laudisio A., Marzetti E., Antonica L. et al. Pagano F. Metabolic syndrome and quality of life in the elderly: age and gender differences // Eur J Nutr. – 2013 – № 52(1). – P. 307–316.

СОДЕРЖАНИЕ

Александров А.В., Шилова Л.Н., Александрова Н.В.,

Никитин М.В., Александров В.А., Зборовская И.А.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ
ТЕХНОЛОГИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ
СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 3**

Александров А.В., Никитина Н.В., Александрова Н.В.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ КРИТЕРИЕВ
В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В КОЛЕННОМ
СУСТАВЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
И ОСТЕОАРТРИТОМ.....10**

Александров А.В., Шилова Л.Н., Алехина И.Ю.,

Александрова Н.В., Никитина Н.В., Бенедицкая Е.В.

**СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ
КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ 14**

Александров В.А., Шилова Л.Н., Александрова Н.В.,

Никитина Н.В., Александров А.В.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНОГО БЕЛКА
4 ТИПА НА ПРОЦЕССЫ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 19**

Александрова Н.В., Бенедицкая Е.В., Алехина И.Ю., Александров А.В.

**РОЛЬ АНТИТЕЛ К ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЕ
В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ.....23**

Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СУММАРНОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА.....28**

*Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е.,
Папичев Е.В., Королик О.Д.*

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
НИКОТИНАМИД-ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....31**

*Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е.,
Папичев Е.В., Рогаткина Т.Ф.*

**УРОВЕНЬ АДИПОНЕКТИНА И НИКОТИНАМИД-
ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ В СЫВОРОТКЕ
КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ.....38**

*Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В.,
Сивордова Л.Е., Папичев Е.В.*

**АДИПОНЕКТИН КАК МАРКЕР АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....44**

*Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В.,
Сивордова Л.Е., Папичев Е.В., Слюсарь О.П.*

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ НИКОТИНАМИД-
ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ 49**

*Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Зборовская И.А.,
Трофименко А.С., Коренская Е.Г.*

**ЭНЗИМНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: АКТИВНОСТЬ
КСАНТИНОКСИДАЗЫ, КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ И
СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ 54**

<i>Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Зборовская И.А., Доценко С.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А.</i>	
КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗА	62
 <i>Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.А., Емельянов Н.И., Красильников А.Н.</i>	
НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ИММОБИЛИЗАЦИИ ЛИПИДОВ	69
 <i>Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.А., Шилова Л.Н., Трубенко Ю.А.</i>	
ВОЗМОЖНОСТИ ДЕСТРУКТИВНОЙ РОЛИ АНТИТЕЛ К ФЕРМЕНТАМ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ПОРАЖЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ	74
 <i>Гонтарь И.П., Емельянова О.И., Русанова О.А., Емельянов Н.И.</i>	
НАРУШЕНИЕ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ОСНОВНЫХ ТИПОВ КОЛЛАГЕНА И СИСТЕМЫ ЭЛАСТИН-ЭЛАСТАЗА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ	82
 <i>Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И., Зборовская И.А.</i>	
ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ К МИЕЛИНУ И БЕЛКУ S-100	89
 <i>Гонтарь И.П., Русанова О.А., Емельянова О.И., Пармонова О.В.</i>	
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ, СВЯЗАННЫЕ С ДИНАМИКОЙ АНТИТЕЛ К ТИРОКСИНУ ТРИЙОДТИРОНИНУ	96

Грехов Р.А., Александрова Н.В., Левкина М.В.

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
МЕТОДОМ СТРУКТУРНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ
С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ 101**

Грехов Р.А., Бондаренко Е.А., Александров А.В.

**ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ
НА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ
СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ 109**

Грехов Р.А.

**ДИНАМИКА УРОВНЯ СУБЪЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ
У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ,
В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСА БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ОБРАТНОЙ СВЯЗИ (NEUROFEEDBACK) 114**

Грехов Р.А.

**ДИНАМИКА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ КУРСА
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ..... 120**

Грехов Р.А., Александров А.В., Черкесова Е.Г.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СТРУКТУРНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, СИСТЕМНОЙ
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ..... 128**

Грехов Р.А., Никитина Н.В., Мякишев М.В.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТРУКТУРНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ 135**

<i>Грехов Р.А., Александрова Н.В., Александров А.В.</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С ПОМОЩЬЮ КРИТЕРИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ	142
--	------------

<i>Грехов Р.А., Никитина Н.В., Чернов А.С.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ	150
--	------------

<i>Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В.</i> ТОШНОТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ.....	156
--	------------

<i>Дорохин В.В., Королик О.Д., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Заводовский Б.В.</i> СЛУЖБА ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕЛОМОВ, ПЕРВЫЕ ШАГИ	159
--	------------

<i>Доценко С.С., Шилова Л.Н., Трофименко А.С., Тихомирова Е.А., Мамус М.А., Бедина С.А.</i> ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....	165
---	------------

<i>Егорова О.Н., Белов Б.С., Раденска-Лоповок С.Г., Сажина Е.Г.</i> ПАННИКУЛИТЫ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ.....	169
---	------------

<i>Заводовский Б.В., Кравцов В.И., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.</i> СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ.....	175
--	------------

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

**САКРОИЛИИТ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 180**

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

МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ..... 184

Квливидзе Т.З., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В.,

Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р.

**ИССЛЕДОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО НЕСФАТИНА-1,
В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ 187**

Кравцов В.И., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.,

Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.

**НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ
ОСТЕОАРТРИТОМ. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ 192**

Лаврова Д.П., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.,

Сивордова Л.Е., Зборовская И.А., Загороднева Е.А.

**УСТАНОВЛЕНИЕ УРОВНЯ ИРИСИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ
КАК РАННЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА
НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ..... 197**

Мамус М.А., Тихомирова Е.А., Бедина С.А., Доценко С.С.,

Трофименко А.С., Мозговая Е.Э.

**ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛОВУШКИ И ИХ
ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ОБРАЗОВАНИИ АНТИЦИТРУЛЛИНОВЫХ
АНТИТЕЛ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ..... 202**

Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Зборовская И.А.,

Трофименко А.С., Хортиева С.С.

**АКТИВНОСТЬ КСАНТИНОКСИДАЗЫ,
КСАНТИНДЕГИДРОГЕНАЗЫ, СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ
ПЛАЗМЫ КРОВИ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ВНЕСУСТАВНЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.....212**

Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.,

Заводовский Б.В., Королик О.Д.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕТУИНА-А
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.....219**

Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р.,

Полякова Ю.В., Заводовский Б.В.

**НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ФЕТУИНА-А КАК ПОКАЗАТЕЛЬ
АГРЕССИВНОГО ФЕНОТИПА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА 226**

Поляков В.А., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В.,

Полякова Ю.В., Заводовский Б.В.

**РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ
И КОМОРБИДНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННЫХ
УРОВНЕЙ НАМРТ 233**

Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В.,

Шилова Л.Н., Заводовский Б.В.

**РОЛЬ НАМРТ/ RVEF1 В ПАТОГЕНЕЗЕ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.....240**

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.,

Папичев Е.В., Заводовский Б.В.

**УРОВЕНЬ НИКОТИНАМИД ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ
КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ОСТЕОАРТРИТА 247**

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р.,

Кравцов Г.И., Заводовский Б.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ХОНДРОГАРД®

В ТЕРАПИИ ГОНАРТРОЗА 252

Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ГЛЮКОЗАМИНОВОГО

КОМПЛЕКСА ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ

В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГОНАРТРОЗА 257

Трубникова Н.С., Шилова Л.Н.

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ

РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У МУЖЧИН 261

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Сборник научных работ

Выпуск тридцать пятый

Волгоград, 2018

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 (корректura 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 29.10.18.

Бумага офсетная. Гарнитура «Minion Pro».

Печать офсетная. Формат 60х84/16.

Физ. печ. л. 17. Усл. п. л. 15,81.

Тираж 300 экз. Заказ №