

УДК 616.72-002.77-07

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С СОПУТСТВУЮЩИМ
ОСТЕОАРТРОЗОМ (краткий литературный обзор)**

А.В. НИКИТИН, Е.А. ПИТЕРСКАЯ, И.А. СТАРОДУБЦЕВА

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, улица Студенческая, 10, Воронеж, 394036,
e-mail: piteelena@mail.ru*

Аннотация: ревматоидный артрит и остеоартроз в структуре всей ревматологической патологии занимают центральное место. В клинической практике мы часто наблюдаем не только изолированный остеоартроз, но и осложненный воспалительными заболеваниями, например, ревматоидный артрит. В статье рассмотрены современные подходы к диагностике больных ревматоидным артритом с сопутствующим остеоартрозом с использованием лабораторных биомаркеров.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, биомаркеры.

**MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH COEXISTING
OSTEOARTHRITIS (brief literature review)**

A.V. NIKITIN, E.A. PETERSKAYA, I.A. STARODUBTSEVA

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Abstract: Rheumatoid arthritis and osteoarthritis are the most popular rheumatic diseases. In clinical practice it can be observed not only isolated osteoarthritis but and as a complication of inflammatory diseases, for example, rheumatoid arthritis. This paper presents the modern approaches to the diagnosis in the patients with rheumatoid arthritis with coexisting osteoarthritis by laboratory biomarkers.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, biomarkers.

Главное место среди воспалительных заболеваний суставов занимает *ревматоидный артрит* (РА). Его распространенность в разных регионах мира колеблется от 0,5 до 1,5-2,0%. Согласно официальной статистике в 2005 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более 250 000 больных, страдающих достоверным РА [1]. Кроме того, РА относится к заболеваниям, рано приводящим к утрате трудоспособности и снижающим продолжительность жизни [17].

По мере старения населения возрастает распространенность *остеоартроза* (ОА), удельный вес которого в общей численности *болезней костно-мышечной системы* (БКМС) значителен по сравнению с воспалительными заболеваниями суставов. Его прирост за 11 лет составил 57,1%. Это обусловлено не только увеличением числа лиц пожилого возраста, но и особым вниманием ревматологов и общественности к этой проблеме, созданием школ для больных ОА, разъяснением значения роли правильного питания, подвижного образа жизни, широкого спектра лекарственных средств не только симптоматического, но и структурно-модифицирующего действия для лечения ОА [20,21].

В настоящее время для диагностики РА повсеместно определены и применяют предложенные в 1987 г. *Американской коллегией ревматологов* (ACR) классификационные критерии этого заболевания. Однако,

данные диагностические критерии ориентированы на больных с активным РА. Из-за трудностей их применения в неактивной фазе заболевания Американская ревматологическая ассоциация внесла дополнения: такие признаки, как утренняя скованность, артрит не менее трех суставных зон, артрит суставов кисти, симметричный артрит, ревматоидные узелки и положительный РФ учитывать не только в настоящее время, но и в анамнезе; характерный симметричный полиартрит суставов кисти устанавливает и в случае деформации указанных суставов, а не только по признакам их воспаления на текущий момент [16].

Зарубежные исследователи считают, что одной из главных причин отсроченной постановки диагноза является позднее направление больного к ревматологу, задержка его на уровне первичного звена медицинской помощи. Для уменьшения потери времени на этапе первичного контакта с врачом общей практики и своевременного направления пациента к врачу-ревматологу предложен алгоритм «клинического подозрения на РА», который включает три критерия: 1) наличие не менее трех припухших суставов; 2) вовлечение пястно- или плюснефаланговых суставов, что выявляется тестом поперечного сжатия кисти или стопы; 3) наличие утренней скованности продолжительностью не менее 30 минут [11]. Достаточно хотя бы одного из этих критериев, чтобы на-

править больного к врачу-ревматологу. При опросе больного на ранних стадиях заболевания появляются жалобы на боль, отечность и скованность преимущественно в мелких суставах кистей, симметричность поражения, затруднения при сжатии кисти в кулак и боль у основания пальцев стоп при ходьбе, особенно с утра. Улучшение состояния при приеме *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП); быстрая утомляемость, общее недомогание, потеря в весе, повышение температуры. При объективном осмотре важно выявить признаки синовита, болезненность при поперечном сжатии кисти и стопы, подтвердить симметричность поражения, осмотреть места излюбленной локализации ревматоидных узелков. Схожие симптомы наблюдаются и при ОА. Нередко оба заболевания идут как в параллели, так и ОА может стать осложнением второго. Доказано, выявление иммуноглобулинов и комплемента, фиксирующихся на поверхности суставного хряща, позволяет предположить их роль в течении артроза. С общеклинических позиций вторичное развитие артроза на фоне РА является не только частым, но и в некотором роде компенсаторным процессом, когда на фоне «минус» – рентгенологических симптомов РА (эпифизарный остеопороз, эрозивный процесс, кистовидная перестройка, лизис костной ткани и др.) появляются «плюс» – симптомы артроза (субхондральный остеосклероз, остеофитоз и др.). Конечно, это ухудшает прогноз трудоспособности и жизни больного в целом.

К показателям лабораторной диагностики относят СОЭ, *С-реактивный белок* (СРБ), белковые фракции, однако, в настоящее время они имеют второстепенное значение в диагностическом процессе и для РА, и для ОА, лабораторные показатели последнего могут и вовсе не изменяться. Первые 2-3 месяца величины этих параметров не менее чем у 50% больных не выходят за пределы нормальных значений. Кроме того, изменения острофазовых показателей совершенно неспецифичны для РА. Гораздо большее значение имеет обнаружение в крови РФ в диагностических титрах. Известно также, что больные, позитивные по РФ, имеют худший прогноз течения заболевания [10]. Однако, специфичность этого теста для РА достаточно низка: РФ обнаруживают примерно у 5% здоровых людей, у 5-25% лиц пожилого возраста, а также у значительного числа больных с хроническими заболеваниями [19]. Например, IgM-РФ выявляют у 30-35% больных с СКВ и системной склеродермией, у 20% пациентов с дерматомиозитом, узелковым полиартериитом и болезнью Бехтерева, у 10-15% больных с псориатическим артритом, болезнью Рейтера, сифилисом, туберкулезом, саркоидозом, хроническим активным гепатитом. При наличии суставного синдрома IgM-РФ-позитивными оказываются 25-50% больных с инфекционным эндокардитом, 45-70% – с первичным билиарным циррозом печени, 20-75% – с гепатитом В

или С, 15-65% – с другими вирусными инфекциями, 5-25% – с опухолями.

Большинство ревматологов пользуется для определения рентгенологической стадии гонартрита классификацией Kellgren и Lawrence, усовершенствованной Lequesne в 1982 г.: стадия 0 – отсутствие рентгенологических признаков – нет артроза; стадия 1 – мелкий остеофит, сомнительное значение – сомнительный остеоартроз; стадия 2 – четкий остеофит, неизмененная суставная щель – минимальный; стадия 3 – незначительное сужение суставной щели – средний артроз; стадия 4 – значительное сужение суставной щели со склерозом субхондральной кости – выраженный остеоартроз. Рентгенологические изменения при артрозе отличаются медленной динамикой: скорость сужения суставной щели у больных гонартрозом составляет приблизительно 0,3 мм в год. Поэтому в целях более точной диагностики, проведения дифференциальной диагностики, оценки динамики заболевания и эффективности лечения используются: КТ, МРТ, артроскопия, хондроскопия, артросонография и остеосцинтиграфия [1].

На последней конференции, посвященной обсуждению роли цитруллинированных белков в ревматологии, подчеркивалось, что анти-ЦЦП-АТ являются чрезвычайно специфичными для РА (~98%) и представлены на очень ранних стадиях заболевания [6]. Чувствительность теста для больных с ранним РА колеблется между 40 и 70% [11,15,17,18]. По результатам одного из последних исследований, специфичность анти-ЦЦП-АТ при диагностике РА на ранних стадиях составляет 86%, комбинации анти-ЦЦП-АТ+СОЭ – 95%, анти-ЦЦП-АТ+РФ – 91%, анти-ЦЦП-АТ+СРБ – 97%, анти-ЦЦП-АТ+полиартикулярная боль – 95%, анти-ЦЦП-АТ+утренняя скованность – 99%. Для назначения больному этих тестов необходимо учитывать следующее: до 90% больных, позитивных по анти-ЦЦП-АТ, являются также позитивными по РФ [5,7,12], и одновременное присутствие обеих разновидностей антител не более специфично для РА, чем каждый из этих показателей в отдельности [4,15]. Как уже отмечалось, РФ – достаточно чувствительный, но относительно неспецифичный маркер РА, поэтому на ранних стадиях заболевания диагностическое значение имеют только высокие титры РФ [13,15]. Например, если согласно методике РФ определяется как позитивный при значениях >20 Ед/мл, то высокими титрами считаются величины ≥50 Ед/мл [4,13]. Кроме того, анти-ЦЦП-АТ и высокие титры РФ имеют примерно одинаковое прогностическое значение в плане агрессивного, с быстрым рентгенологическим прогрессированием течения заболевания.

Компания ORGENTEC (Германия) создала набор для определения антител к цитруллинированному белку виментину (Anti-MCV ORG 548) с высокими чувствительностью и специфичностью. MCV – аббревиатура для M utated C itrullinated V imentin (моди-

фицированный цитрулинированный виментин). Виментин является белком цитоскелета различных типов клеток, таких как клетки мезенхимы и остеокиты [19]. Он используется в качестве маркера опухолей мягких тканей. С 1994 виментин (ранее известный как Sa-антиген) упоминается в контексте РА. Виментин – широко распространенный в организме цитрулинированный белок, который встречается в синовиальной ткани пациентов с РА. Антитела против цитрулинированного виментина высоко специфичны для диагностики РА. Цитрулинирование виментина ферментом PAD приводит к изменению структуры белка и росту возможных эпитопов-мишеней аутоантител, связанных с РА. Набор ORGENTEC Anti-MCV ELISA позволяет определять АТ исключительно к цитрулинированному виментину, благодаря чему достигается дополнительная и максимальная чувствительность в диагностике РА [2].

Сравнивая анти-МЦВ и анти-ЦЦП, первый является новым для РА маркером, с которым связаны широкие возможности в диагностике РА. ORGENTEC выбрал из многих модифицированных цитрулинированных изоформ виментина те, на которые пациенты с РА дают максимальный антителыный ответ. Выбор антигена естественного происхождения сделан на основе его наилучших характеристик чувствительности и специфичности. Новый маркер ORGENTEC – это качественный скачок в диагностике РА. Комбинация анти-ЦЦП и РФ были лучшим выбором в диагностике РА вплоть до настоящего момента. ЦЦП является синтетическим белком на основе филагтрина, другого структурного белка, близкого виментину. Молекула филагтрина меньше виментина в 20 раз и, следовательно, обладает меньшим количеством эпитопов. Последние исследования, сравнившие результаты более 1000 пациентов, показали преимущества набора ORGENTEC Anti-MCV ELISA в чувствительности по сравнению с анти-ССР, по крайней мере, на 10% (табл.) [14].

Таблица

Сравнительная характеристика Анти-МЦВ и Анти-ЦЦП

Признак	Анти-МЦВ	Анти-ЦЦП
Чувствительность	82%	72%
Специфичность	98%	96%

В отличие от синтетического белка ССР виментин является естественным человеческим белком с известной структурой, обнаруженным в синовиальной ткани при ревматоидном артрите. В то время как ССР имеет только 1 или 2 возможных для детекции эпитопов, виментин имеет до 45 возможных доменов, которые могут цитрулинироваться. Повышенная концентрация антител против цитрулинированного виментина специфична для пациентов с РА [3].

Выводы. Необходимость своевременного обращения за медицинской помощью обуславливает раннее выявление и устранение патологии.

При обследовании больных с РА и ОА, а также

проведении дифференциального диагноза следует учитывать не только параллельное, независимо друг от друга, течение заболеваний, но и наличие ОА как осложнение основного заболевания, что необходимо учитывать при выборе лечебной тактики данной категории пациентов.

Рентгенография пока остается золотым стандартом инструментального обследования больных остеоартрозом, но гораздо информативными и перспективными в настоящее время являются МРТ, КТ, артроскопия, УЗИ. Использование стандартной рентгеновской методики не всегда позволяет выявить типичные для РА рентгенологические изменения на ранних этапах, что затрудняет своевременную диагностику, стадирование заболевания и начало адекватной терапии. Определение иммунологических маркеров таких как, анти-ЦЦП, анти-МЦВ значительно расширило возможности ранней диагностики и прогноза РА. Применение этих методов всё больше внедряется в повседневную практику ревматологов.

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / ассоциация медицинского обеспечения по качеству / под редакцией Е.А. Носоновой, В.А. Носонова.– М., 2010.– 720с.
2. A new potential marker for the diagnosis and prognosis of the rheumatoid arthritis – anti-MCV (anti-Mutated - Citrullinated Vimentin) / K. Egerer [et al.] // Z. Rheumatol.– 2005.– Vol. 64.– P. 8–9.
3. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis/ Gilles Boire [et al.] // Therapy.– 2005.– N 7.– P. 592–603.
4. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis / M.M. Nielen [et al.]// Ann. Rheum. Dis.– 2005.– Vol. 64.– P. 1199–1204.
5. Barfot Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) / K. Forslind [et al.] // Ann. Rheum. Dis.– 2004.– Vol. 63.– P. 1090–1095.
6. Citrullination and autoimmune disease: 8th Bertine koperberg meeting / E.R. Vossenaar [et al.]// Ann. Rheum. Dis.– 2005.– Vol. 64.– P. 1513–1515.
7. Determination of anti-CCP antibodies in patient with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist? /I.K. Gao [et al.] // Ann. Rheum. Dis.– 2005.– Vol. 64.– P. 1516–1517.
8. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide / P. Emery [et al.]// Ann. Rheum. Dis.– 2002.– Vol. 61.– P. 290–297.
9. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control

study / A. E. Voskuyl [et al.] // Ann. Rheum. Dis.– 1996.– Vol. 55.– P. 190–192.

10. Gabriel, S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S.E. Gabriel // Rheum. Dis. Clin. North Am.– 2001.– Vol. 27.– P. 269–281.

11. Goldbach-Mansky, R. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset/ R. Goldbach-Mansky // Arthritis Res.– 2000.– Vol. 2.– P. 236–243.

12. Kastbom, A. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project) / A. Kastbom // Ann. Rheum. Dis.– 2004.– Vol. 63.– P. 1085–1089.

13. Nell, V.P.K. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis / V.P.K. Nell // Ann. Rheum. Dis.– 2005.– Vol. 64.– P. 1731–1736.

14. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin / Erik R Vossenaar [et al.] // Arthritis Res. Ther.– 2004.– N 6.– P. 142–150.

15. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis / A.L. Jansen [et al.] // J. Rheumatol.– 2002.–

Vol. 29.– P. 2074–2076.

16. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett [et al.] // Arthr. Rheum.– 1988.– Vol. 31.– P. 315–324.

17. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide/ G.A. Schellekens [et al.] // Arthritis Rheum.– 2000.– Vol. 43.– P. 155–163.

18. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / E.J. Kroot [et al.] // Arthritis Rheum.– 2000.– Vol. 43.– P. 1831–1835.

19. Vimentin is secreted by activated macrophages / Nirit Mor-Vaknin [et al.] // Nature Cell Biology.– 2003.– Vol. 5.– P. 59–63.

20. Walker-Bone, K. Medical management of osteoarthritis. Clinical review / K. Walker-Bone, K. Javaid, N. Arden, C. Cooper // BMJ.– 2000.– Vol.321.– P.936–940.

21. Wang, C.T. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials / C.T. Wang, J. Lin, C.J. Chang, Y.T. Lin, S.M. Hou // J. Bone Joint Surg. Am.– 2004.– Vol.86-A(3)– P. 538–545.

УДК 577.15:468.292

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАКСЕНА НА ФОНЕ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

С.С. ПОПОВ*, А.Н. ПАШКОВ*, И.Э. ЕСАУЛЕНКО*, К.К. ШУЛЬГИН**, А.А. АГАРКОВ**

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, улица Студенческая, 10, Воронеж, 394036

**Воронежский государственный университет, Университетская площадь, 1, г. Воронеж, 394006

Аннотация: после проведения базисного лечения больных с хроническим алкогольным гепатитом улучшение общего состояния отмечалось у 56,2% больных, наблюдалось изменение в сторону нормы биохимических параметров, характеризующих тяжесть патологического процесса. Комбинированная терапия с мелаксеном оказывала более благоприятное влияние на биохимические показатели, при этом общее состояние улучшалось у 64,5% пациентов. При этом происходило уменьшение уровня диеновых конъюгатов и активности каталазы в большей степени, чем при базисном лечении, что свидетельствовало о снижении степени развития окислительного стресса при патологии, обусловленном антирадикальным действием мелаксена. Побочных эффектов при применении мелаксена на фоне базисной терапии хронического алкогольного гепатита не наблюдалось.

Ключевые слова: хронический алкогольный гепатит, клиническая картина, биохимические показатели, диеновые конъюгаты, каталаза, мелаксен.

THE USE OF MELAXEN ON THE BASIS TREATMENT OF A CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS IN ACUTE STAGE

S.S. POPOV*, A.N. PASHKOV*, I.E. ESAULENKO*, K.K. SHULGIN**, A.A. AGARKOV**

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

**Voronezh State University

Abstract: after carrying out of the basic treatment in the patients with a chronic alcoholic hepatitis, the improvement of the general state is noted in the 56,2% of patients. Change of biochemical parameters characterizing severity of pathological process to the side of norm was observed. The combined therapy by Melaxen affected more favorably on