

нером, Британской медицинской ассоциацией, Зигелем, Дюбо и другими. В решении вопросов диагностики много сделано отечественными клиницистами - Е.М.Тареевым, А.И.Нестеровым, В.А.Насоновой и другими, предложившими свои диагностические критерии СКВ. Можно сказать, что результат этих усилий налицо: за последние годы диагностика СКВ существенно улучшилась.

Патогномоничным признаком СКВ можно отнести волчаночную «бабочку» и дискоидную волчанку. Существуют также достаточно типичные сочетания симптомов и синдромов, позволяющие большей или меньше вероятностью заподозрить СКВ. Например, типичным является триада: дерматит (эритематозные высыпания на лице), полиартрит (обычно мигрирующий) и перисерозит (перикардит, плеврит) — так называемый «кожно-суставной-серозный синдром». Выявление этих симптомов, особенно у женщин молодого возраста, дает все основания для предположения СКВ. Другая характерная комбинация: почечный синдром (по типу нефритического или нефротического синдрома) в сочетании с рецидивирующим полиартритом, лихорадкой и ускорением СОЭ. СКВ может дебютировать и другими сочетаниями симптомов и синдромов: например, постепенно развивающимся суставным синдромом с чертами ревматоидного артрита, субфебрильной температурой полиморфными кожными высыпаниями; или же — с остро развивающимся суставным синдромом с признаками местного воспаления, сопровождаемый высокой температурой и обширными кожными изменениями эритематозно-сквамозного характера и т. д. СКВ может дебютировать и протекать с преимущественным поражением центральной нервной системы или органов дыхания по типу пульмонита с быстро прогрессирующей легочной гипертензией, или поражение органов кроветворения (гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения). В ряде случаев СКВ дебютирует синдромами Рейно, Шегрена. При оценке сочетания различных симптомов («типичных») или характеристика поражения тех или иных органов и систем необходимо учитывать и лабораторные данные (ускорение СОЭ, обнаружение волчаночных клеток, гипергаммаглобулинемия и т. д.)

При таком обилии «неспецифических» признаков практически как же можно заподозрить СКВ? В обобщенном виде можно дать следующие рекомендации: при развитии преимущественно у молодых женщин суставного синдрома, быстро прогрессирующей легочной недостаточности, синдромов Рейно, Шегрена,

тяжелого поражения центральной нервной системы, гемолитической анемии, тромбоцитопении, особенно при сочетании указанных синдромов с повышением температуры и 4 острофазовыми лабораторными показателями (увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия и др.), следует проводить дифференциальную диагностику с СКВ.

Для практического применения рекомендованы диагностические критерии СКВ, разработанные Американской ревматологической ассоциацией (RAR, 1994).

Это:

1. Эритема лица по типу «бабочка».
2. Дискоидная волчанка.
3. Синдром Рейно.
4. Алопеция.
5. Фотосенсибилизация (развитие неопецифических кожных элементов), спровоцированная инсоляцией.
6. Изъязвления полости рта и носоглотки.
7. Артрит без деформации.
8. Обнаружение в крови LE -клеток.
9. Ложноположительная реакция Вассермана.
10. Протеинурия больше 3,5 г/сут.
11. Цилиндрурия.
12. Плеврит и/или перикардит.
13. Психоз и/или судорожный синдром.
14. Лейкопения и/или тромбоцитопения и/или гемолитическая анемия.

При выявлении любых 4 или более признаков диагноз СКВ считается достоверным.

Обнаружение 3 критериев дает основание поставить вероятный диагноз.

Улучшение диагностики, раннее и систематическое адекватное лечение значительно улучшили прогноз при СКВ. В настоящее время («сегодня») при терапии удается добиться ремиссии у 90 % больных и удлинить продолжительность жизни на многие годы. Однако у части больных, особенно с ранним люпус-нефритом, некоторыми поражениями центральной нервной системы прогноз и на сегодня остается неблагоприятным. Будем надеяться, что дальнейшие усилия клиницистов приведут к новым успехам и судьба (прогноз) у этих больных завтра окажется более благоприятной, чем сегодня.

Влияние современной базисной терапии на характер анемии у больных ревматоидным артритом

И. Г. САЛИХОВ, Э. Р. КИРИЛЛОВА, С. А. ЛАПШИНА, Л. И. МЯСОУТОВА,
М. С. ПРОТОПОПОВ, К. С. МАКАРОВА

Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее тяжелых и актуальных заболеваний соединительной ткани. Этиология и патогенез анемии при РА и по сей день остаются недостаточно четко изученными.

Анемия — одно из наиболее часто встречаемых внесуставных проявлений РА (16-70%) [2, 3, 5, 17]. По данным литературы основными ее формами являются анемия хронического заболевания (АХЗ) и железодефицитная анемия (ЖДА). Под АХЗ понимается анемия, возникающая при РА и продолжающаяся более 1-2 месяцев [4, 5, 6, 10, 17]. Вместе с тем возможно сочетание нескольких типов анемии [6, 10, 16]. Отмечено также, что зачастую АХЗ может протекать под маской ЖДА [1, 6, 10, 16].

Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и чувствительности к нему и продолжительности жизни эритроцитов [5, 7, 8, 10, 12, 13].

Уровень сывороточного железа и цветовой показатель при АХЗ могут быть в пределах нормальных значений, однако возможно и их снижение, что может имитировать картину ЖДА [10, 16]. Сывороточный же уровень ферритина у пациентов АХЗ повышен, при сопутствующем дефиците железа он снижен, но никогда не бывает таким низким, как при железодефицитной анемии [10, 14].



Наблюдается прямая связь между частотой, степенью тяжести АХЗ и активностью РА [3, 6, 10, 11, 16].

В практической деятельности врача при обследовании больного РА и анемией часто возникает вопрос о дальнейшем применении и объеме базисной терапии, а также о необходимости назначения препаратов железа. В таком случае важно определить — вызвана ли она приемом базисных препаратов, относится ли выявленная анемия к АХЗ или ее следует рассматривать как сопутствующую патологию.

По данным некоторых авторов, за последние годы снизилась частота встречаемости анемии, видоизменилась ее структура, что связывают с изменением подходов к базисной терапии РА [9, 15]. Сложность и актуальность данной проблемы, неоднозначность механизмов развития анемии при РА, привлекают внимание многих исследователей и клиницистов.

Цель нашего исследования — проанализировать частоту и характер анемии при РА с учетом использования новых методов терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 120 пациентов с РА, находившиеся на стационарном лечении в кардиоревматологическом отделении РКБ МЗ РТ с января по май 2007 года. Диагноз верифицирован в соответствии с критериями ACR 1987 г. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Пол	
Мужчины	27 (22,5%)
Женщины	93 (77,5%)
Возраст, годы	47,5 (20-71)
Продолжительность заболевания, годы	10,2 (0,5-41)
Активность	
I	10 (8,3%)
II	60 (50%)
III	50 (41,7%)
РФ (+)	112 (93,3%)
РФ (-)	8 (6,7%)
Степень анемии	
I	49 (40,8%)
II	9 (7,5%)
III	0

Базисные препараты были назначены 86,7% пациентов, 13,3% больных базисную терапию не получали. Биологические агенты (инflixимаб, ритуксимаб) получали 5% пациентов (6 человек).

Полученные результаты сопоставлялись с аналогичным исследованием 1997 г. [2].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Статистика».

Результаты и их обсуждение

В большинстве случаев (40 чел.) наблюдалась нормохромная анемия с цветовым показателем (ЦП) в пределах 0,85-1,05, также выявлено 17 случаев гипохромной анемии и 1 случай гиперхромной анемии с ЦП — 1,06.

По степеням активности анемия выявлялась в следующих соотношениях:

1 степень активности:

- анемия 1 ст. — 10% (1 чел.);
- анемия 2 ст. — не набл.;
- анемия 3 ст. — не набл.

2 степень активности:

- анемия 1 ст. — 35% (21 чел.);
- анемия 2 ст. — 6,6% (4 чел.);
- анемия 3 ст. — не набл.

3 степень активности:

- анемия 1 ст. — 54% (27 чел.);
- анемия 2 ст. — 10% (5 чел.);
- анемия 3 ст. — не набл.

Среди пациентов, получающих базисную терапию, анемия наблюдалась у 46% пациентов, непринимавших базисный препарат — у 56%.

Сравнительный анализ с результатами аналогичного исследования, осуществленного в 1997 г. [2], показали, что частота анемий по сравнению с 1997 г. достоверно снизилась ($p < 0,01$), при этом существенно вырос удельный вес гипохромных анемий ($p < 0,05$). Подтвержден известный тезис о непосредственной связи как частоты возникновения, так и тяжести анемии со степенью активности ревматоидного артрита ($p < 0,01$) [3, 6, 10, 11, 16]. Также было установлено, что нельзя обоснованно говорить о взаимосвязи между продолжительностью болезни и частотой возникновения или степенью анемии, равно как и между возрастом больных и частотой анемий. Наличие или отсутствие ревматоидного фактора в периферической крови не влияет на частоту развития анемий. В целом, структура анемий по степени тяжести соотносится с аналогичными цифрами десятилетней давности [2]. Наше исследование не выявило случаев наличия тяжелой степени анемии ни у одного больного, в то время как в 1997 г. тяжелая степень анемии регистрировалась у одного больного, что, однако, не позволяет говорить о достоверности различий в этом компоненте.

Отмечена достоверная связь между уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов и приемом базисных противовоспалительных препаратов. У больных, получающих базисную терапию, анемия возникает реже ($p < 0,01$) и протекает легче ($p < 0,05$), чем у больных, не получающих базисный препарат. За период противовоспалительной терапии в стационаре у больных отмечалось достоверное повышение уровня гемоглобина и эритроцитов ($p < 0,01$), в отличие от пациентов, которым базисный препарат назначен не был, однако цветовой показатель существенно не изменялся. Аналогичный результат наблюдался и у пациентов, получающих терапию биологическими агентами, что согласуется с работами других авторов [9, 15]. Вышеуказанные данные, а также преобладание нормохромных анемий над иными типами, по нашему мнению, свидетельствуют о преобладании именно АХЗ в структуре анемий.

Для выявления случаев железодефицитных анемий проанализированы значения железа сыворотки и цветового показателя крови. Сывороточное железо было снижено у 17,5% больных, при этом в 14% случаев также наблюдалась и анемия. Гипохромная анемия выявлялась лишь у 35% больных, с сочетанием анемии со сниженным уровнем железа сыворотки (5% от общего числа пациентов), в 65% (9,2% от общего числа) случаев зафиксирована нормохромная анемия. Этого недостаточно для постановки диагноза ЖДА [1, 10, 14], однако мы с определенной степенью вероятности можем предполагать наличие дефицита железа у 5% пациентов, и меньшей степенью вероятности — еще у 9,2%. Обращает на себя внимание тот факт, что у данных пациентов, в результате терапии с использованием базисных препаратов уровень гемоглобина ($p < 0,05$) и количество эритроцитов ($p < 0,01$) достоверно повышались. Таким образом, представляется возможным предположить сочетание двух типов анемии у большинства из них [6, 10, 16].

Препараты железа были назначены 9,2% пациентам, однако достоверного повышения уровня гемоглобина и количества эритроцитов по данным гемограммы не произошло. Полученные нами результаты можно объяснить относительно малым сроком наблюдения за пациентами в стационаре (средняя продолжительность госпитализации больных составила 12 дней), в то время как эффект от терапии следует ожидать после более длительного курса лечения [24, 25].

У 7 пациентов была выявлена тромбоцитопения. У 4 из этих больных наблюдалась нормохромная анемия, и лишь у двух из них выявлена панцитопения по данным гемограммы. Оба пациента получали базисную терапию (метотрексат). После проведенного лечения не наблюдалось тенденции к коррекции показателей гемограммы, что с высокой долей вероятности позволяет нам предполагать наличие у данных пациентов анемии, вызванной приемом метотрексата, что согласуется с литературными данными [18, 19, 20, 21].

При вычислении цветового показателя было выявлено 4 случая гиперхромии. Лишь у одного из этих пациентов наблюдалась

анемия (1,06). Необходимо отметить, что три из них (ЦП 1,06, 1,06, 1,07) лишь незначительно отличались от нормы, и не подтвердились при повторном анализе крови, что позволяет предположить, что данные результаты объяснимы лабораторной погрешностью. Один результат значительно превышал норму (1,24), однако данный больной страдал аутоиммунным тиреоидитом, наличие которого может объяснять столь высокое значение [22, 23].

Заключение

У больных преобладает АХЗ, в том числе в сочетании с ЖДА.

Частота анемий у больных РА за 10 лет достоверно снизилась, прежде всего, за счет снижения количества АХЗ, что связано с широким использованием базисных препаратов, в том числе биологических агентов.

В результате применения базисных препаратов уровень гемоглобина и эритроцитов достоверно повышается, что свидетельствует не только о возможности, но и о целесообразности применения базисных препаратов у больных с анемиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Doube, M. Davis, J. G. Smith, P. J. Maddison, A. J. Collins. Structured approach to the investigation of anemia in patients with rheumatoid arthritis. — *Ann. Rheum. Dis.*, Apr, 1992; 51: 469-472.
2. Мифтахова Э. Э. Анемия при ревматоидном артрите. Актуальные вопросы внутренних болезней. Сборник статей. — Казань, 2000.
3. Герцог О. А., Сизиков А. Э., Коненкова Л. П. с соавт. Клинико-иммунологическая характеристика больных ревматоидным артритом с анемией. Научно-практическая ревматология, 2007; 1: 28-32.
4. Bentley D. P. Anaemia and chronic disease. *Clin. Haematol.* — 1982, 2, 2, 465-479.
5. M. A. Smith, S. M. Knight, P. J. Maddison, J. G. Smith. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow macrophages. — *Ann. Rheum. Dis.*, Jun, 1992; 51: 753-757.
6. H. R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic, A. N. Raja et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. — *Ann. Rheum. Dis.*, Mar, 1996; 55: 162-168.
7. D. Samson, D. Halliday, J. M. Gumpel. Role of ineffective erythropoiesis in the anaemia of rheumatoid arthritis. — *Ann. Rheum. Dis.*, Apr, 1977; 36: 181-185.
8. H. R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic, G. Vreugdenhil, A. J. Swaak. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. — *Ann. Rheum. Dis.*, Oct, 1996; 55: 739-744.

9. Fleischmann R. M., Iqbal I., Stern R. L. Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. — *Expert Opin. Drug. Saf.* — 2004, Sep; 3(5): 391-403.

10. G. Vreugdenhil, A. W. Wognum, H. G. van Eijk, and A. J. Swaak. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. — *Ann. Rheum. Dis.*, Feb, 1990; 49: 93-98.

11. C. P. Maury, L. C. Andersson, A. M. Teppo, S. Partanen, E. Juvonen. Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 beta concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro. — *Ann. Rheum. Dis.*, Dec, 1988; 47: 972-978.

12. O. J. Nielsen, L. S. Andersen, E. Ludwigsen et al. Anaemia of rheumatoid arthritis: serum erythropoietin concentrations and red cell distribution width in relation to iron status. — *Ann. Rheum. Dis.*, Jun, 1990; 49: 349-353.

13. B. Gudbjörnsson, R. Hällgren, L. Wide, G. Birgegård. Response of anaemia in rheumatoid arthritis to treatment with subcutaneous recombinant human erythropoietin. — *Ann. Rheum. Dis.*, Jun, 1992; 51: 747-752.

14. T. M. Hansen, N. E. Hansen. Serum ferritin as indicator of iron responsive anaemia in patients with rheumatoid arthritis. — *Ann. Rheum. Dis.*, Jul, 1986; 45: 596-602.

15. D. E. Furst, F. C. Breedveld, J. R. Kalden et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. — *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65 (Supplement 3): III2-III15.

16. Agrawal S., Misra R., Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. — *Rheumatology International*, Volume 26, Number 12, October 2006, pp. 1091-1095.

17. Harris E. D. Jr. *Rheumatoid Arthritis*, Philadelphia, WB Saunders, 1997.

18. Coleiro B., Mallia C. Toxicity profile of methotrexate in rheumatoid arthritis. A preliminary survey. — *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999; 455: 359-65.

19. Serraj K., Federici L., Maloisel F., Alt M., Andrès E. Pancytopenia related to low-dose methotrexate: study of five cases and review of the literature. — *Rev. Med. Interne.* — 2007, Sep; 28(9): 584-588.

20. Chukabaev E. T., Nadzhimiddinov C. T. Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. — *Klin. Med. (Mosk.)* — 1992, Jul-Aug; 70(7-8): 50-2.

21. Drosos A. A., Psychos D., Andonopoulos A. P., Stefanaki-Nikou S., Tsianos E. B., Moutsopoulos H. M. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. A two year prospective follow-up. — *Clin. Rheumatol.* — 1990, Sep; 9(3): 333-41.

22. Ness-Abramof R., Nabriski D. A., Braverman L. E. et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. — *Am. J. Med. Sci.* — 2006, Sep; 332(3): 119-22.

23. Streuli R., Rhyner K. Macrocytic anaemia with folic acid deficiency in hypothyroidism. — *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1978, Jun 2; 103(22): 936-9.

24. Cavill I., Auerbach M., Bailie G. R. et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. — *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006, Apr; 22(4): 731-7.

25. R. Hume, W. J. Currie, M. Tennant. Anaemia of rheumatoid arthritis and iron therapy. — *Ann. Rheum. Dis.* — 1965; 24: 151-157.

Опыт применения «Ритуксимаба» в лечении ревматоидного артрита

И. Г. САЛИХОВ, Л. И. МЯСОУТОВА, Э. Р. КИРИЛЛОВА, С. А. ЛАПШИНА, Р. Д. АБДРАКИПОВ
Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующим синовитом, также повреждением суставных хрящей и краевых зон кости. Наиболее часто РА имеет неуклонно прогрессирующее, рецидивирующее течение с резким снижением качества жизни и ранней инвалидизацией.

Патогенез заболевания весьма сложен и не до конца изучен. Хроническое воспаление, характерное для ревматических заболеваний, связано с активацией и пролиферацией иммунокомпетентных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), что сопровождается выделением клеточных медиаторов — цитокинов, факторов роста, а также синтезом аутоантител (например,