

УДК 57.083.03:616.72 – 002.77

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гришина Е.И., Андреева И.Д., Андрусенко В.В., Ракитянская О.А., Менкус Е.В.
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, Харьков.
Городская клиническая больница № 8, Харьков.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии с поражением преимущественно периферических суставов по типу прогрессирующего системного эрозивно-деструктивного полиартрита и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1, 2].

Внесуставные проявления свидетельствуют о генерализации воспалительного процесса. Признаки генерализации воспаления резко различаются между собой по характеру, механизмам развития и степени той опасности, которую они могут представлять для больного, и обозначаются как системные внесуставные проявления РА [3,2,4].

Известно, что системные проявления РА зависят от длительности течения заболевания и активности воспалительного процесса [2].

Целью настоящей работы явилось изучение частоты системных проявлений РА в зависимости от прогноза заболевания.

Материалы и методы исследования

Для выполнения цели и задач исследования было обследовано 442 больных РА. Среди обследованных пациентов было 357 (80,77%) женщин и 85 (19,23%) мужчин. Соотношение женщины/мужчины равнялось примерно 4:1. Средний возраст обследованных больных (Медиана, ранги) был равен 49-ти (17-77) годам. Длительность заболевания РА при этом (Медиана, ранги) – 7 (0-34) лет. В исследование не включались пациенты, получавшие на момент обследования базисную терапию (БТ) и/или глюкокортикостероиды (ГКС) системно, так как эти виды терапии существенно влияют на прогноз и исход болезни.

Диагноз РА устанавливался на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (АРА), 1987 г. [5,6].

Для определения прогноза заболевания была использована Шкала Активности Болезни - DAS (от англ. Disease Activity Score). Расчет DAS производили по формуле:

$$0,53938 \sqrt{IP} + 0,06465 \text{ ЧПС} + 0,330 \ln \text{СОЭ} + 0,00722 \text{ ОСЗ}, \text{ где:}$$

IP - индекс Ричи, ЧПС - число припухших суставов, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, ОСЗ - общее состояние здоровья, оцениваемое пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [7].

В соответствии с градациями DAS (исходный уровень и его снижение в процессе лечения) критериями благоприятного прогноза является изменение DAS от исходных значений больше чем на 1,2 при достигнутом уровне <2,4. Критериями неблагоприятного прогноза было улучшение <0,6 или между 0,6 и 1,2 при достигнутом уровне >3,7. У других больных прогноз классифицируется, как неопределенный [7].

Диагностика системных проявлений осуществлялась общепринятыми клинико-инструментальными и лабораторными методами.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с градациями DAS (исходный уровень и его снижение к моменту окончания стационарного лечения) было выделено три группы больных.

Группу 1 составили 149 пациентов, удовлетворяющих критериям благоприятного прогноза: значения DAS в этой группе составили ($M \pm SD$) ($2,8 \pm 0,5$) исходно и ($1,4 \pm 0,3$) после курса лечения, т.е. снижение DAS произошло в данной группе больных на 1,4 и достигло означенного уровня.

В группу 2 вошло 170 пациентов, прогноз у которых классифицировался, как неопределенный. Исходные значения DAS составили ($3,8 \pm 1,2$), а при выписке - ($2,9 \pm 0,7$);

В группе 3 было 123 пациента, удовлетворяющие критериям неблагоприятного прогноза. Исходное значение DAS составило ($4,5 \pm 0,9$), а после лечения - ($4,0 \pm 0,8$). Снижение DAS произошло в этой группе больных в среднем на 0,5 и осталось на уровне $>3,7$.

Частота выявления диагностических критериев РА представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Частота выявления диагностических критериев РА у обследованных больных.

	Критерии (АРА, 1987 р.)	Частота выявлений (%)
1.	Утренняя скованность	97,10
2.	Артриты трех и более суставных областей	99,55
3.	Артриты суставов рук	98,44
4.	Симметричный артрит	99,78
5.	Ревматоидные узлы	19,11
6.	Сывороточный ревматоидный фактор (РФ)	81,00
7.	Рентгенологические изменения	89,09

Количество диагностических признаков на одного больного составило в группе 1 - ($5,54 \pm 0,73$), в группе 2 - ($5,62 \pm 0,75$) ($p < 0,02$ в сравнении с группой 1), в группе 3 - ($5,72 \pm 0,75$) ($p < 0,05$ в сравнении с группой 1, различия с группой 2 недостоверны).

Для характеристики больных внутри групп были использованы основные демографические показатели и рабочая классификация РА (табл. 2) [2].

Таблица 2 - Клиническая характеристика больных РА в зависимости от прогноза

Признаки, n(%)		Группа 1 n=149	Группа 2 n=170	Группа 3 n=123
РА без системных проявлений		81 (54,4)	86 (50,6)	49 (39,8) ^{* #}
РА с системными проявлениями		52 (34,9)	71 (41,8)	61 (49,6) [#]
РА в сочетании с другими заболеваниями		16 (10,7)	13 (7,7)	13 (10,6)
Серопозитивный РА, в том числе РФ в титре >640		114 (76,5)	134 (78,8)	105 (85,4)
Свободно прогрессирующее течение		114 (76,5)	104(61,2) ^{* #}	52 (42,3) ^{* #}
Быстро прогрессирующее течение		27 (18,1)	54 (31,8) ^{* #}	62 (50,4) ^{* #}
РА впервые выявленный		8 (5,4)	12 (7,1)	9 (7,3)
Степень активности воспалительного процесса	I	111 (74,5)	18 (10,6) [*]	-
	II	38 (25,5)	118 (69,4) [*]	28 (22,8) [*]
	III	-	34 (20,0)	95 (77,2) [*]
Рентгенологическая стадия	I	29 (19,5)	23 (13,5)	15 (12,2)
	II	45 (30,2)	51 (30,0)	34 (27,6)
	III	57 (38,3)	74 (43,5)	53 (43,1)
	IV	18 (12,1)	22 (12,9)	21 (17,1)
ФН	0	11 (7,4)	3 (1,8)	-
	I	56 (37,6)	47 (27,7)	22 (17,9) ^{* #}
	II	76 (51,0)	100 (58,8)	74 (60,2)
	III	6 (4,0)	20 (11,8)	27 (21,0) ^{* #}

Примечания: * - $p < 0,05$ при сравнении соседних групп; # - $p < 0,05$ при сравнении соседней группы 1 и группы 3.

Соотношение мужчин и женщин в группе 1 было представлено, как 25/124 (16,8% / 83,2%), во второй – 39/131 (22,9% / 77,1%), в третьей – 12/111 (9,8% / 90,2%). Для третьей группы были получены достоверные различия с группой 2 ($p < 0,01$), т.е. в группе больных с неблагоприятным прогнозом преобладали женщины.

Средний возраст больных в группе 1 составил $(46,9 \pm 11,4)$ года и был достоверно ниже, чем в группе 2 – $(50,8 \pm 11,4)$ года ($p < 0,01$) и в группе 3 – $(50,0 \pm 10,3)$ года ($p < 0,05$), достоверных различий по возрасту между группами 2 и 3 не получено.

Длительность заболевания в группе 3 была значительно меньшей, чем в группах 1 и 2: $(5,0 \pm 4,2)$ года против $(8,0 \pm 5,8)$ ($p < 0,001$) года и $(8,5 \pm 6,6)$ года ($p < 0,001$), соответственно.

Возраст начала заболевания был наименьшим в группе 1 – $(39,0 \pm 11,4)$ года и достоверно более высоким в группах 2 – $(42,3 \pm 10,9)$ года ($p < 0,01$) и 3 – $(45,0 \pm 9,5)$ года ($p < 0,05$ в сравнении с группой 2 и $p < 0,001$ в сравнении с группой 1).

Анализ частот встречаемости отдельных системных проявлений РА в группах с разным прогнозом показал, что, несмотря на достаточное число наблюдений, достоверные различия существуют между ограниченным числом синдромов (табл. 3). Гипертермический синдром (t° тела $> 38^\circ\text{C}$) чаще встречался в группе 3, чем в группах 2 и 1, достоверно не различался между группами 1 и 2. Субфебрилитет отмечался у 85-ти (18,93%) пациентов и был одинаково характерен для всех групп. Наибольшая потеря веса отмечалась в группах 2 и 3 (различия между этими группами недостоверны). Диффузная атрофия мышц достоверно чаще встречалась в группе 3, тогда как межкостная – не зависела от предполагаемого прогноза и встретилась у 170-ти (37,9%) пациентов. Не было выявлено различий и в частоте встречаемости миозита. Клинические проявления кожного васкулита были представлены сетчатым ливедо, дигитальным васкулитом, экхимозами и достоверно не различались между группами.

Из кардинальных синдромов наиболее часто встречалась миокардиодистрофия. Достаточно часто регистрировался пролапс

митрального клапана. Пороки сердца, выявленные у 2-х больных и подтвержденные данными ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки с контрастированным пищеводом и эхокардиографии, были представлены изолированной недостаточностью митрального клапана (1 больная) и изолированной недостаточностью аортального клапана (1 больная). Никаких различий не было выявлено в частоте встречаемости кардинального синдрома, за исключением порока сердца, который не встретился у больных группы 1. Артериальная гипертензия (АГ) сочеталась с поражением почек у 17-ти больных, однако, ни в одном из случаев не имела характеристик классической "почечной" гипертензии. У 26-ти больных АГ была расценена как гипертоническая болезнь, но только у 7-ми она предшествовала развитию суставного синдрома. Поражение легких и плевры учитывалось, как связанное с РА лишь при отсутствии конкурирующего заболевания, характеризующегося поражением этих органов (например, туберкулез легких, бронхиальная астма). Среди этих синдромов преобладали адгезивный плеврит и пневмосклероз, достоверно не различаясь между группами. Фиброзирующий альвеолит и синдром Каплана выявлены только у больных в группе 3. Дыхательная недостаточность была выявлена у 2-х больных с синдромом Каплана.

При анализе частоты встречаемости почечного синдрома было установлено, что одинаково часто встречается пиелонефрит, тогда как "лекарственная нефропатия" наиболее характерна для группы 3, нефрит достоверно реже встречается в группе 1 и значимым образом не отличается в группах 2 и 3. Амилоидоз был характерен только для пациентов 3 группы. Среди пациентов с поражением почек хроническая почечная недостаточность I степени отмечалась у 6-ти (1,34%) больных, II степени – у 1-го (0,22%) больного, III степени – у 1-го

(0,22%) больного с вторичным амилоидозом, что впоследствии явилось причиной смерти этого пациента через два года от начала наблюдения. Поражение желудочно-кишечного тракта носило, в основном, медикаментозный характер и достоверно не различалось по своей частоте между группами. Наиболее часто встречался гастрит (у 85-ти (18,9%) пациентов), особенностью течения которого была скудная выраженность клинических симптомов и возможность его выявления лишь при целенаправленном обследовании (прицельный сбор жалоб, анамнеза, проведение инструментальных методов исследования – рентгенография, фиброгастроуденоскопия). Язвенная болезнь 12-перстной кишки отмечалась у 21-го (4,7%) пациента, причем на момент обследования в стадии обострения – у 2-х (0,45%) больных. Из данных анамнеза известно, что у 12-ти (2,67%) больных она имела "немое" течение.

Только у 1-го больного язвенная болезнь предшествовала развитию РА, что позволяет думать об ее медикаментозном генезе. У 20-ти (4,5%) пациентов отмечался панкреатит. Гепатит у 9-ти (2,0%) пациентов был диагностирован только в стационаре и характеризовался умеренным повышением уровней трансаминаз. Ни один из гастроэнтерологических синдромов не имел прогностической значимости, если не относить к ним гепатомегалию, которая достоверно реже встречалась в группе 1, чем 2 и 3. Достоверных различий в частоте встречаемости патологии щитовидной железы выявлено между группами не было. Так, зоб эутиреоидный встретился у 18-ти (4,0%) пациентов, тиреотоксический – у 8-ми (1,8%) пациентов, аутоиммунный тиреоидит – у 7-ми (1,6%) пациентов. У 5-ти больных поражение щитовидной железы опережало развитие суставного синдрома (на два-десять лет), а у остальных развилось на фоне уже диагностированного РА.

Неврологический статус чаще других был представлен полинейропатией сенсорного типа (41 (9,2%) пациент), реже встречались мононевриты – 4 (0,9%) пациента. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 1-го больного (ишемический инсульт) развилось за три месяца до дебюта суставного синдрома; у 1-го больного (ишемический инсульт) – через восемь лет от начала РА; у 1-го больного (геморрагический инсульт) – через четыре года от начала РА и послужил причиной смерти пациентки через шесть месяцев от начала наблюдения. ОНМК не встретилось в группе 1.

Таблица 3 - Частота выявления некоторых системных проявлений у больных РА с разным прогнозом.

Признаки n(%)	Группа 1 n =149	Группа 2 n =170	Группа 3 n =123
1	2	3	4
Температура >38°C	1 (0,7%)	5 (2,9%)	11 (8,9%) ^{*#}
Потеря веса, кг (M±SD)	(5±2,9)	(7,8±5,7) [*]	(8,0±2,0) [#]
Атрофия мышц диффузная:	45 (30,2%)	62 (36,5%)	52 (42,3%) [#]
Кожный васкулит	18 (12,1%)	20 (11,8%)	12 (9,8%)
Поражения сердца:			
миокардиодистрофия	21 (14,1%)	28 (16,5%)	27 (21,9%)
порок сердца	-	1 (0,6%)	1 (0,8%)
пролапс митрального клапана	4 (2,7%)	3 (1,8%)	2 (1,6%)
артериальная гипертензия	15 (10,1%)	21 (12,4%)	13 (10,6%)
Поражения легких и плевры:			
плеврит адгезивный/ экссудативный	7 (4,7%)/0	2 (1,2%) /1 (0,6%)	5 (4,1%) /0
пневмония	3 (2,0%)	4 (2,4%)	1 (0,8%)
фиброзующий альвеолит	-	-	1 (0,8%)
синдром Каплана	-	-	2 (1,6%)
пневмосклероз	5 (3,4%)	7 (4,1%)	5 (4,1%)
Поражение почек:			

1	2	3	4
"лекарственная" нефропатия	18 (12,1%)	27 (15,9%)*	28 (22,8%)#
пиелонефрит	24 (16,1%)	19 (11,2%)*	20 (16,3%)#
нефрит	2 (1,3%)	12 (7,1%)*	16 (13,0%)#
амилоидоз	-	-	2 (1,6%)#
Гепатомегалия	2 (1,3%)	15 (8,8%)*	10 (8,1%)#
Поражение нервной системы:			
полинейропатия	20 (13,4%)	11 (6,5%)	10 (8,1%)
ОНМК	-	2 (1,2%)	1 (0,8%)
Синдром Шегрена	-	1 (0,6%)	1 (0,8%)
Анемия (Hb<100 г/л)	3 (2,0%)	18 (10,6%)*	36 (29,3)*#

Примечания: * - $p < 0,05$ при сравнении соседних групп; # - $p < 0,05$ при сравнении группы 1 и группы 3.

У пациентов группы 1 также не наблюдалось синдрома Шегрена.

Офтальмологическая патология одинаково часто встречалась во всех группах и была представлена иритом/ирододоклитом – 2 (0,5%) пациента, склеритом/эписклеритом – 2 (0,5%) пациента, конъюнктивитом – 2 (0,5%) пациента.

Анемия достоверно чаще встречалась в группе 3, чем в группе 2 и 1, различия между двумя последними группами также достоверны.

Среднее число системных проявлений РА на одного больного составило в группе 1 – $(2,1 \pm 0,6)$, в группе 2 – $(2,9 \pm 0,8)$ ($p < 0,001$), в группе 3 – $(3,4 \pm 1,1)$ ($p < 0,001$ в сравнении с группой 2).

Выводы

Таким образом, системные проявления РА встречаются при любом прогнозе заболевания. Частота этих проявлений увеличивается при неопределенном и неблагоприятном прогнозах за счет следующих из них: диффузная атрофия мышц, порок сердца, фиброзирующий альвеолит и синдром Каплана, нефрит, вторичный амилоидоз, гепатомегалия, ОНМК, синдром Шегрена, анемия (Hb<100г/л). Частоты встречаемости других системных проявлений не различаются.

Литература:

1. Коваленко В.М. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, диагностика, лечение // Ліки України. – 2005. – № 1. – С. 24-26.
2. Ревматические болезни / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
3. Коваленко В.М. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, диагностика, лечение // Ліки України. – 2005. – № 2. – С. 15-19.
4. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит: современное состояние проблемы // Doctor. – 2002. – Vol. 1. – P. 32-36.
5. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / Під ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – Київ, 2004. – 156 с.
6. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1988. – Vol.31. – P. 315-324.
7. Van Riel P.L., van Gestel A.M., van de Putte L.B.A. Development and Validation of Response Criteria in Rheumatoid Arthritis: Steps Towards an International Consensus on Prognostic Markers // Br. J. Rheumatol. – 1996. – Vol.35 (S.I.1.2). – P. 4-7.

УДК 57.083.03:616.72 – 002.77

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гришина Е.И., Андреева И.Д., Андрусенко В.В., Ракитянская О.А., Менкус Е.В.
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, Харьков
Городская клиническая больница № 8, Харьков.

Изучены частоты системных проявлений ревматоидного артрита (РА) в зависимости от прогноза заболевания. Было обследовано 442 больных РА. Прогноз (использована Шкала Активности болезни DAS) рассчитан как благоприятный для 149, неопределенный для – 170, неблагоприятный – для 123 пациентов. Показано, что системные проявления РА встречались при любом прогнозе заболевания. Частота этих проявлений увеличивалась при неопределенном и неблагоприятном прогнозах за счет следующих из них: диффузная атрофия мышц, порок сердца, фиброзирующий альвеолит и синдром Каплана, нефрит, вторичный амилоидоз, гепатомегалия, острое нарушение мозгового кровообращения, синдром Шегрена, анемия (Hb<100г/л). Частоты встречаемости других системных проявлений не различаются.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, прогноз, системные проявления

УДК 57.083.03:616.72 – 002.77

СИСТЕМНІ ПРОЯВИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОГНОЗУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Гришина О.І., Андреева І.Д., Андрусенко В.В., Ракитянська О.О., Менкус О.В.
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Харків.
Міська клінічна лікарня № 8, Харків.

Вивчені частоти системних проявів ревматоїдного артриту (РА) в залежності від прогнозу захворювання. Було обстежено 442 хворих на РА. Прогноз (використовувалася Шкала Активності хвороби – DAS) розраховано як сприятливий для 149, невизначений для – 170, несприятливий – для 123 пацієнтів. Системні прояви РА виявлялися при будь-якому прогнозі захворювання. Показано, що частота цих проявів збільшувалася при невизначеному та несприятливому прогнозах за рахунок наступних із них: дифузна атрофія м'язів, вади серця, фіброзуючий альвеоліт і синдром Каплана, нефрит, вторинний амилоїдоз, гепатомегалія, гостре порушення мозкового кровообігу, синдром Шегрена, анемія (Hb<100г/л). Частоти виявлення інших системних проявів не розрізняються.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, прогноз, системні прояви

UDC 57.083.03:616.72 – 002.77

FREQUENCY OF EXTRA-ARTICULAR SYMPTOMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATIONSHIP OF PROGNOSIS OF DISEASE.

Grishyna O.I., Andreieva I.D, Andrusenko V.V., Rakityanskaya O.A., Menkus O.V.
Mechnikov Institute of microbiology and immunology of Academy of Medicine Sciences of Ukraine, Kharkov.
City Clinical Hospital № 8, Kharkov.

Analysis of extra-articular symptoms of rheumatoid arthritis (RA) in relationship of prognosis of disease. Were examination 442 patients with RA. Disease Activity Score was using for calculation of prognosis. Were extracted 3 groups of pts: mild prognosis – 149 pts, moderate – 170 pts, severe - 123 pts. Were demonstrated, that extra-articular symptoms occur in the any prognosis. Frequency of the diffuse atrophy of muscles, valvular defect, fibrosing alveolitis, Caplan's syndrome, nephritis, secondary amiloidosis, hepatomegaly, stroke, Sjögren's syndrome and anemia (Hb<100g/l) were increased in the moderate and severe prognosis. Frequency of the other extra-articular symptoms not differ.

Key words: rheumatoid arthritis, prognosis, extra-articular symptoms