

ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

Бубликов Д.С., Андриенко А.В., Лычев В.Г.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г.Барнаул, bublikov.dim@yandex.ru

В исследование включены лица женского пола с диагнозом РА (n=101), длительностью заболевания более одного года, серопозитивные по ревматоидному фактору, II–III степенью активности. Средний возраст – 57,04±5,24 лет. Все больные получали метотрексат не менее 6-и месяцев до включения в исследование. Больные разделены на две группы – группу сравнения (n=50), получавшую базисную терапию и группу включения, получавшую дополнительно к базисной терапии пентоксифиллин. Микроциркуляторный статус оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате «ЛАКК-2» (Лазма, Россия). Активность – по шкале DAS-28-CRP. При применении в группе включения пентоксифиллина в индивидуально подобранной дозировке, на фоне которой индекс микроциркуляторного сдвига соответствовал должным значениям, микроциркуляторный статус был статистически значимо выше, чем в группе сравнения (p<0,001). Кроме того, мы получили статистически значимое снижение индекса активности заболевания DAS-28-CRP (p<0,001). Таким образом, назначение пентоксифиллина больным РА позволяет статистически значимо нивелировать нарушения микрогемодинамики кисти и активность по шкале DAS-28-CRP.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лазерная доплеровская флоуметрия, пентоксифиллин, DAS-28-CRP.

CHANGES IN CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS AFTER ADDITION IN THERAPY RHEUMATOID ARTHRITIS PENTOXIPHYLLINI

Bublikov D.S., Andrienko A.V., Lychev V.G.

Altay state medical university, Barnaul, bublikov.dim@yandex.ru

The study included a female person with a diagnosis of RA (n=101), disease duration longer than one year, seropositive for rheumatoid factor, II-III degree of activity. Average age – 57,04 ± 5,24 years. All patients received methotrexate for at least 6 months prior to study entry. The patients were divided into two groups - the comparison group (n=50) received standard therapy and inclusions group, we obtain, in addition to the basic treatment of pentoxifylline. Microcirculatory status was assessed using laser Doppler flowmetry by the "LAKK-2" (Lazma, Russia). Activity - scale DAS-28-CRP. When used in a group inclusion of pentoxifylline in individually dosed, against which the microcirculatory shift index was been in the predicted value, microcirculatory status was statistically significantly higher than in the comparison group (p<0,001). In addition, we received a statistically significant reduction in disease activity index DAS-28-CRP (p<0,001). Appointment of pentoxifylline in individually dosed allows significantly neutralize violation microhemodynamics hand and activity on a scale of DAS-28-CRP.

Keywords: rheumatoid arthritis, laser Doppler flowmetry, pentoxiphyllin, DAS-28-CRP.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся множественными экстраартикулярными поражениями, прежде всего – системы кровообращения [8]. Значимость РА для национального здравоохранения обусловлена его широкой распространенностью (0,6 % населения России), в том числе среди лиц трудоспособного возраста, ранней инвалидизацией и смертностью [4]. Основная цель лечения РА – добиться ремиссии или течения РА с низкой активностью [7].

Необходимо заметить, что иммуновоспалительное поражение сосудистого русла, встречаемость которого по данным различных авторов составляет до 75 % у больных РА,

проявляется не только в нарушении макроциркуляции, но и в обеднении тканевой гистиоциркуляции вследствие нарушенной микроциркуляции крови [2;3;5].

Таким образом, включение препаратов, оказывающих протективное действие на микроциркуляцию в комплексное лечение больных РА, является патогенетически обоснованным и целесообразным. Однако их применение в клинике носит вид формального и шаблонного назначения в необоснованно заниженных дозах, не позволяющих достичь клинического эффекта. Рекомендуемое многими авторами назначение сосудистых препаратов в максимальной суточной дозе не находит широкого применения из-за частого развития побочных эффектов и повышения стоимости лечения. Вследствие этого необходим индивидуализированный подход к назначению сосудистой терапии больным РА с использованием современных методов, позволяющих объективно изучать состояние микроциркуляции.

Перспективным в области исследования микроциркуляции видится метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанный на оптическом сканировании ткани лазерным лучом и восприятии его отражения датчиком по законам эффекта Доплера [6].

Ранее нами был предложен метод индивидуального подбора сосудистых препаратов по индексу микроциркуляторного сдвига (ИМС), по достижении определенных значений которого терапию вазотропным препаратом следует считать эффективной [1;3].

Цель – оценить влияние коррекции регионарной микрогемодинамики кисти у больных РА на клинические и лабораторные проявления заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с диагнозом РА (n=101), длительностью заболевания более одного года, серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, II–III степенью активности и II–III рентгенологической стадией. Средний возраст $57,04 \pm 5,24$ лет. Все больные получали метотрексат не менее 6-и месяцев до включения в исследование.

Больные разделены на две группы – группу сравнения (n=50), получавшую базисную терапию метотрексатом в средней дозе 17,5 миллиграммов в неделю и группу включения, получавшую дополнительно к базисной терапии пентоксифиллин.

Микроциркуляторный статус оценивался при помощи ЛДФ на аппарате «ЛАКК-2» на пальмарной поверхности IV пальца кисти.

Дозировка препарата была рассчитана по запатентованному авторами способу оценки эффективности терапии сосудорасширяющими препаратами (патент РФ №2523682). Способ реализован в одноименной компьютерной программе (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015614671 от 23.04.2015 г.).

Тип ЭВМ: IBM PC – совместимый ПК. Язык программирования С#. Операционная система: Windows 7. Объем программы: 6,2 Мб. База данных состоит из трех модулей.

Первый – модуль обработки входящих данных, в качестве которых выступают общий индекс микроциркуляции до введения сосудорасширяющего препарата и общий индекс микроциркуляции через 60 минут после введения сосудорасширяющего препарата. Второй – модуль расчета ИМС. Третий – интерпретация полученных цифровых значений ИМС с выводом на монитор компьютера заключения об эффективности проводимой сосудорасширяющей терапии.

При разработке интерфейса программы учитывалось требование максимальной простоты и удобства для работы с ней медицинского персонала. Интерфейс программы для ЭВМ «Оценка эффективности терапии сосудорасширяющими препаратами» включает только необходимые элементы – блок информации о состоянии микроциркуляции до и после введения сосудорасширяющего препарата, окно цифрового выражения ИМС и заключения об эффективности проводимой сосудорасширяющей терапии.

Диапазон индивидуально подобранных доз больным группы вмешательства и процент пациентов, достигнувших целевого ИМС в данном диапазоне дозировок пентоксифиллина указаны в табл.1.

Таблица 1

Индивидуальная доза пентоксифиллина, подобранная по ИМС

Доза	Число пациентов, достигших целевого ИМС	
	абс.	%
400-600 миллиграммов	6	12
600-800 миллиграммов	13	25,5
800-1000 миллиграммов	24	47
1000-1200 миллиграммов	8	15,5

Активность заболевания рассчитывалась по шкале DAS-28-CRP. Также в оценке клинической эффективности включения в комплексную терапию РА пентоксифиллина использовалась динамика времени утренней скованности в суставах в часах.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ MS Excell 2003 и программы Statistica - 6.0 с использованием критерия Манн – Уитни.

Результаты исследований и их обсуждение. До приема пентоксифиллина группа сравнения и группа включения статистически значимо не отличались по параметрам микроциркуляции.

После подбора оптимальной индивидуальной дозы пентоксифиллина (не позднее 4-го дня исследования) больным РА проводилось развернутое исследование микроциркуляции. Данные микроциркуляции отражены в табл.2.

Таблица 2

Микроциркуляция в двух группах больных РА в процессе исследования

Параметры микроциркуляции в исследуемых группах	Группа сравнения (n=50), M±m	Группа вмешательства (n=51), M±m	Статистическая значимость различий
ПМ, пф.ед.	12,56±0,81	13,16±0,93	p=0,625
Флакс, пф.ед.	1,51±0,10	1,59±0,13	p=0,617
K _v , %	12,61±0,53	12,77±0,78	p=0,867
VLF, %	49,91±0,33	49,27±0,34	p=0,176
LF, %	27,42±0,18	27,07±0,19	p=0,176
HF, %	17,10±0,42	17,72±0,43	p=0,310
CF, %	5,56±0,15	5,94±0,15	p=0,085
HT, пф.ед.	2,52±0,10	2,49±0,11	p=0,841
MT, пф.ед.	3,02±0,09	3,13±0,15	p=0,524
ПШ, абс.	1,24±0,04	1,30±0,05	p=0,378
ИФМ, пф.ед.	1,25±0,04	1,18±0,04	p=0,216
МСТ, пф.ед.	0,28±0,02	0,30±0,02	p=0,537
ВСС, пф.ед.	3,61±0,29	3,71±0,29	p=0,810
ИЭМ, пф.ед.	24,27±0,57	24,26±0,50	p=0,993

По окончании процедуры подбора индивидуальной дозировки пентоксифиллина, параметры микроциркуляции в группе включения были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Динамику клинических параметров оценивали исходно и на 14 и 28 сутки применения пентоксифиллина. Активность заболевания отражена в табл. 3.

Таблица 3

Индекс DAS-28-CRP в двух группах больных РА в процессе исследования

Группы обследованных больных	Исходно	На 14 сутки	На 28 сутки
Группа сравнения	3,11±0,05	3,06±0,05	2,71±0,04
Группа включения	3,12±0,11	2,57±0,14	2,33±0,16

Статистическая значимость различий между группами	p <0,001	p <0,001	p <0,001
---	----------	----------	----------

Как видно из табл.3, включение в комплексное лечение пентоксифиллина приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторной активности по шкале DAS-28-CRP уже на 14 сутки лечения относительно группы сравнения, получавшей лишь базисную терапию. Данный эффект сохраняется и на 28 сутки терапии (p<0,001).

Время утренней скованности в суставах отражено в табл. 4.

Таблица 4

Время утренней скованности в суставах в двух группах больных РА

Группы больных	Группа сравнения (n=50)	Группа вмешательства (n=51)	Статистическая значимость различий между двумя группами
Исходно	2,22±0,11	2,26±0,11	p=0,777
На 14 сутки	2,07±0,11	1,79±0,08	p<0,041
На 28 сутки	1,87±0,07	1,76±0,08	p=0,315

Вывод. Включение в комплексное лечение больных РА пентоксифиллина позволяет нивелировать микроциркуляторные расстройства у данной категории пациентов, а также понизить клинико-лабораторную активность заболевания.

Список литературы

1. Андриенко А.В., Лычев В.Г., Бубликов Д.С. Способ оценки эффективности терапии сосудорасширяющими препаратами // Патент России № 2523682, 2014. Бюл. № 20.
2. Бубликов Д.С. Оценка нарушений микроциркуляторного статуса у больных ревматоидным артритом и перспективы мониторинга эффективности сосудистой терапии методом лазерной доплеровской флуометрии / Д.С. Бубликов, В.Г. Лычев, А.В. Андриенко, В.В. Усынин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – №3 (59). – С. 11-14.
3. Оптимизация сосудистой терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом / В.Г. Лычев, А.В. Андриенко, Д.С. Бубликов и др. // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. [электронный ресурс]. URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=896. (дата обращения 25.04.2013).

4. Фоломеева О.М. Распространенность ревматических заболеваний в популяции населения России и США / О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4. – С. 4-14.
5. Шеметов Д.А. Комплексная оценка регионарной гемодинамики у больных с синдромом болей в нижней части спины с помощью тетраполярной реографии и лазер-доплер флоуметрии / Шеметов Д.А., Мач Э.С, Шостак А.В. и др.// Ревматология. – 2003. – № 4. – С.27-29.
6. Braverman I.M. Correlatoin of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy / Braverman I.M., Keh A., Goldminz D. // J. Invest. Dermatol.,1990. – Vol. 95. – P. 3-16.
7. Smolen J. S., Aletha D., Bijnsma J. W. J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010, 69: 631–637.
8. Turesson C. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis / Turesson C., Mattesson E.L. // Intern. J. Adv. Rheum. – 2007. – Vol. 5. – P.72-77.

Рецензенты:

Котовщикова Е.Ф., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. З.С. Баркагана ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул;
Мамаев А.Н., д.м.н., старший научный сотрудник Алтайского филиала Гематологического научного центра Минздрава РФ, г. Барнаул.