

Г.І. Лисенко

Л.В. Хіміон

Київська медична академія  
післядипломної освіти

## ЕРАДИКАЦІЯ *HELICOBACTER PYLORI* – ВАЖЛИВИЙ НАПРЯМОК У ЛІКУВАННІ ГАСТРОПАТІЙ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

### Ключові слова:

ревматоїдний артрит, ускладнення терапії нестероїдними протизапальними препаратами, *Helicobacter pylori*, «потрійна терапія».

**Резюме.** Наведено дані про результати вивчення стану слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони у 70 хворих на ревматоїдний артрит за допомогою ендоскопічних методів та проведених досліджень частоти інфікованості хворих *Helicobacter pylori* (HP). Встановлено значну поширеність різних за важкістю уражень СО гастродуоденальної зони у обстежених хворих. HP виявлено у 72,8% пацієнтів. Частота множинних ерозивних та виразкових уражень СО шлунка та дванадцятипалої кишки у HP-позитивних хворих була істотно вищою, ніж у хворих без HP. Продемонстровано ефективність застосування «потрійної терапії» (омепразол, амоксицилін, метронідазол) для ерадикації HP та покращання стану СО гастродуоденальної зони у даного контингенту хворих.

### ВСТУП

Ураження слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони у пацієнтів з ревматичними захворюваннями (РЗ) є найбільш поширеними і такими, що суттєво впливають на лікування та прогноз основного захворювання (Hawkey C.J., 1997; Свинцицький А.С. и соавт., 1998). Основними факторами, які негативно впливають на стан СО при РЗ, зокрема при ревматоїдному артриті (РА), є саме захворювання, перебіг якого супроводжується розвитком запалення СО травного тракту, васкуліту; прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП); наявність супутніх захворювань травного тракту, прояв або загострення яких спричинені перебігом РЗ та прийомом НПЗП (Вікторов О.П. та співавт., 1996, 1997; Дзяк Г.В., Грищенко В.І., 1998). В останній час широко вивчається роль *Helicobacter pylori* (HP) у розвитку уражень гастродуоденальної зони у хворих на РЗ. Співвідношення впливу цих факторів у патології травного тракту при артритах є темою наукових досліджень в усьому світі (Graham D.Y. et al., 1991; Lanza F.L. et al., 1991; Jones S.T.M. et al., 1991; Graham D.Y., 1996; Дзяк Г.В., Грищенко В.І., 1998).

Автори окремих робіт (Taha A.S. et al., 1992; Caselli M. et al., 1995; Аруин Л.И. и соавт., 1998) зазначають специфічні морфологічні риси HP- та НПЗП-індукованих уражень СО, зокрема СО шлунка. Водночас більшість дослідників вважають неможливим на сучасному етапі чітко диференціювати ураження, спричинені мікроорганізмом і застосуванням медикаментів (Lain L., 1996; Voutilainen M. et al., 1998; Kulkarni S.G. et al., 1999). Більшість дослідників звертають увагу на наявність хронічного активного гастриту в переважачою частини хворих, які застосовують НПЗП, зокрема у пацієнтів з артритами, в той час як існування реактивного, тобто тільки НПЗП-індукованого гастриту описано лише в окремих випадках.

Ризик розвитку серйозних гастроінтестинальних ускладнень, які загрожують життю пацієнта (геморагія, перфорація, стеноз), серед осіб, які приймають НПЗП, становить 0,1–4% на рік прийому (Fries J.F., 1992; Silverstein F.E., 1996; Вікторов А.П., 1997; Коваленко В.М., 1997; Свинцицький А.С., Пузанова О.Г., 1999). У США щорічно реєструється більше ніж 70 000 госпіталізацій і близько 7500 летальних випадків, безпосередньо пов'язаних із прийомом НПЗП, у Великобританії внаслідок НПЗП-індукованих ускладнень з боку травного тракту вмирає близько 12 000 хворих щорічно (Hawkey C.J., 1997; Свинцицький А.С., Пузанова О.Г., 1999).

Факторами ризику розвитку НПЗП-індукованих гастродуоденальних ускладнень є похилий вік, жіноча стать, виразка в анамнезі, наявність супутніх важких захворювань внутрішніх органів, одночасне застосування декількох препаратів групи НПЗП, одночасний прийом глюкокортикоїдів.

Існують різні погляди на морфологію НПЗП-асоційованих уражень шлунка і дванадцятипалої кишки. Найчастіше вживається термін «НПЗП-гастропатія», який означає ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки (Schoenfeld P. et al., 1999). За ступенем важкості виділяють 3 групи гастропатій (Lanza F.L. et al., 1991): у 1-шу групу включаються поверхневі, малі за розміром ураження (від петехій до ерозій) з характерним гострим початком та швидким загоєнням, які виявляються переважно у фундальному відділі шлунка. Важлива роль у виникненні таких уражень відводиться місцевому токсичному впливу НПЗП. До 2-ї групи відносять виразки, які виявляються ендоскопічно, розташовані переважно в антральному відділі шлунка, розмірами 3–5 мм. У патогенезі таких виразок основну роль відіграє системне пригнічення синтезу простагландинів. До 3-ї групи належать так звані

клінічні виразки, які можуть виникати й існувати навіть через декілька років від початку НПЗП-терапії. Вони найчастіше є причиною розвитку загрозливих для життя ускладнень (Silverstein F.E., 1996; Champion G.D. et al., 1997).

Дослідження, спрямовані на встановлення взаємозв'язку *HP*-інфекції та вражаючого впливу НПЗП, проводили у різних країнах світу в різних групах хворих. Отримані результати суперечливі, тому остаточно питання про взаємодію цих найважливіших факторів, які впливають на розвиток виразок гастродуоденальної зони, залишається невирішеним (Graham D.Y. et al., 1991; Lanza F.L. et al., 1991; Graham D.Y., 1996).

Як відомо, серед осіб, які застосовують НПЗП протягом тривалого періоду, переважають люди похилого віку, серед яких поширеність *HP*-інфекції максимальна. Поширеність гастроінтестинальних ускладнень терапії НПЗП також максимальна у групі людей похилого віку. НПЗП-індуковані ураження шлунка найчастіше виявляються в антральному відділі, який є місцем найбільш ранньої колонізації *HP* (Fries J.F., 1992; Graham D.Y., 1996; Дзяк Г.В., Гриценко В.І., 1998).

Експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo* довели, що фільтрат колоній *HP* посилює токсичний вплив НПЗП (зокрема, індометацину) на СО шлунка, а також знижує толерантність СО до дії НПЗП (Jones S.T.M. et al., 1991). У результатах досліджень (Graham D.Y. et al., 1991; Li E.K. et al., 1996; Ng E.K. et al., 1996) повідомляється, що частота виявлення виразок шлунка, дванадцятипалої кишки серед хворих РА при прийомі НПЗП була вищою серед *HP*-інфікованих хворих порівняно з хворими без *HP*-інфекції. Роль *HP* як імовірного фактора ризику розвитку НПЗП-індукованих гастропатій різної важкості на основі результатів власних досліджень зазначають D. Heresbach та співавтори (1992), які виявили підвищення частоти *HP*-інфікованості при зростанні важкості НПЗП-індукованих гастропатій. Г.В. Дзяк та В.І. Гриценко (1998) вважають *HP* вагомим обтяжувальним фактором формування уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на РЗ при прийомі НПЗП. D.M. McCarthy (1991) переконаний, що *HP*-інфекція і НПЗП є взаємообтяжувальними факторами ризику виникнення виразок шлунка; формування дуоденальних виразок істотно залежить лише від наявності *HP*. За даними J. Labenz та співавторів (1999), С.І. Hawkey (2000), виявлено достовірне підвищення частоти виразкових кровотеч у *HP*-інфікованих пацієнтів, які застосовують НПЗП. За даними гістологічних досліджень у *HP*-інфікованих пацієнтів, які приймають НПЗП, гастрит виявляється достовірно частіше (Дзяк Г.В. та співавт., 1998). W.K. Leung, D.Y. Graham (2000) відзначають посилення апоптозу епітеліальних клітин СО шлунка у *HP*-інфікованих хворих, які приймають НПЗП, порівняно з хворими без *HP*-інфекції та істотне зниження цього показника після ерадикації *HP*, що може бути одним із механізмів взаємодії *HP* та НПЗП щодо впливу на СО шлунка; зазначається також нейтрофілозалежний механізм можливої взаємодії (Taha A.S. et al., 1999).

Деякі дослідники висловлюють думку про можливу роль *HP* у патогенезі РА, відзначаючи істотне покращання показників клініко-лабораторних досліджень у хворих на РА після ерадикації *HP*-інфекції (Zentilin P. et al., 2000). Згідно з рекомендаціями Європейської групи з вивчення *HP*, прийнятими в Маастрихті в 1996 р., доцільно проводити антигелікобактерну терапію в разі застосування чи планування використання НПЗП.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

З метою визначення ролі *HP*-інфекції у розвитку уражень гастродуоденальної зони у хворих на РА нами проведено ендоскопічне дослідження у 70 пацієнтів зі встановленим діагнозом РА з одночасним обстеженням їх на наявність *HP* за допомогою імуноферментного методу та уреазного тесту.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При ендоскопічному дослідженні ураження СО гастродуоденальної зони різної важкості виявлено у всіх хворих на РА (таблиця).

Таблиця  
Ендоскопічна картина ураження СО гастродуоденальної зони

Показник	n	%
Езофагіт*	17	23,8
Результат обстеження СО шлунка та дванадцятипалої кишки		
Незмінена СО	0	0
Еритематозний гастродуоденіт	10	14,3
Ерозії СО шлунка і/або дванадцятипалої кишки поодинокі (<10)	20	28,0
Ерозії СО шлунка і/або дванадцятипалої кишки множинні (≥10)	16	22,4
Виразка шлунка і/або дванадцятипалої кишки	18	25,2
Атрофічні зміни СО шлунка	6	8,4

\* Езофагіт виявлявся завжди в поєднанні з іншими ураженнями СО шлунка і/або дванадцятипалої кишки.

Гелікобактерну інфекцію виявлено у 72,8% хворих на РА. При цьому відносно легкі ураження СО (еритематозні гастродуоденіти та поодинокі ерозії СО) супроводжувались *HP*-інфікованістю рідше, ніж більш важкі (множинні ерозії, виразки). Так, у групі хворих на РА з легкими ураженнями СО гастродуоденальної зони *HP*-інфекцію виявлено у 69,3% пацієнтів, у хворих з важкими ураженнями СО пілоричний гелікобактеріоз діагностовано у 89,9% випадків (різниця між групами хворих статистично достовірна,  $p < 0,05$ ). Виявлено, що у *HP*-позитивних хворих на РА частота розвитку важких уражень СО гастродуоденальної зони (виразок, множинних ерозій) була достовірно вищою ( $p < 0,001$ ) порівняно з хворими, у яких *HP* не виявлено. Так, виразки діагностовано у 32% *HP*-позитивних хворих і лише у 8% хворих, які не були *HP*-інфікованими, частота множинних ерозій СО у групі *HP*-інфікованих становила 27%, а серед хворих без *HP*-інфекції — 11%.

Усім обстеженим хворим (30 пацієнтів), у яких були виявлені множинні ерозивні чи виразкові ураження СО гастродуоденальної зони та *HP*-інфекцію, було проведено лікування, спрямовано на ерадикацію *HP*. У дослідну групу не ввійшли 5 хворих на РА з високою активністю артриту і септичним варіантом перебігу, які за показаннями отримували інші антибактеріальні препарати. Для ерадикації призначали «потрійну терапію»: омепразол — по 40 мг

2 рази на добу, амоксицилін — по 500 мг 4 рази на добу, метронідазол — по 500 мг 3 рази на добу протягом 7 днів, після чого хворі продовжували приймати омепразол у добовій дозі 20 мг ще 3–4 тиж.

Контроль ерадикації виконували за допомогою фіброезофагогастроуденоскопії з біопсією СО антрального відділу та тіла шлунка для проведення уреазного тесту через 5–6 тиж після ерадикації *HP*.

Під час ерадикаційної терапії хворі продовжували отримували медикаментозне лікування атрити. НПЗП призначали у формі ін'єкцій; продовжували внутрішньосуглобово вводити глюкокортикостероїди, системну терапію глюкокортикостероїдами, прийом метотрексату проводили за показаннями.

При проведенні контрольованого ендоскопічного дослідження стану СО гастродуоденальної зони встановлено його поліпшення (епітелізація ерозій, рубцювання виразок) у 84% хворих, стан СО залишився без змін у 5 хворих (2 — з виразковим ураженням, 3 — з множинними ерозіями). Погіршення стану СО не спостерігалося в жодному випадку. За даними контрольованого уреазного тесту ерадикація *HP* була успішною у 84% хворих. Ліквідація пілоричного гелікобактеріозу в більшості випадків супроводжувалась епітелізацією ерозій та рубцюванням виразковий уражень СО гастродуоденальної зони. З 4 хворих на РА, у яких не досягнуто ерадикації, лише у 1 стан СО поліпшився, у 3 — залишився без змін (в усіх випадках не відбулося рубцювання виразкового ураження). Серед хворих на РА, у яких ерадикація була ефективною (21 хворий), лише у 2 не відбулося повної епітелізації ерозій і стан СО залишився без змін.

Ерадикація *HP* супроводжувалась суттєвим зменшенням кількості скарг у пацієнтів на біль в епігастрії, печію, нудоту. Контрольний фізикальний огляд пацієнтів через 2 міс після успішної ерадикації не виявив істотного збільшення скарг, які свідчили б про шлункову диспепсію.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, можливо, *HP*-інфекція є одним із факторів ризику розвитку ерозивно-виразкових уражень СО гастродуоденальної зони у хворих на РА, які використовують НПЗП. Застосування «потрійної терапії» є ефективним методом ерадикації *HP*-інфекції у хворих на РА, в результаті чого істотно поліпшується стан СО верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

## ЛІТЕРАТУРА

Аруин Л.М., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. (1998) Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Триада-Х, Москва, 484 с.  
 Вікторов О.П. (1997) Селективная ингибция изоформ циклооксигеназы: новый подход к изысканию эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. Лік. справа, 7: 106–111.  
 Вікторов О.П., Голопило Л.Л., Рибак О.Т. (1997) Побічна дія нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Матеріали II Нац. конгресу ревматологів України. Київ, с. 10.  
 Вікторов О.П., Мальцев В.І., Медведовський О.М., Медведовська Н.В. (1997) Гастродуоденопатії при фармакотерапії деякими базисними

лікарськими засобами у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини. Ліки, 2: 111–114.

Вікторов О.П., Порохняк Л.А., Яніна А.М., Нечереда О.Е. (1996) Побічна дія лікарських засобів на ШКТ. Ліки, 2: 40–45.

Дзяк Г.В., Гриценко В.І. (1998) Особливості проявів гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, та їх лікування. Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. Київ, с. 366–367.

Коваленко В.Н. (1997) Новые возможности антиревматической терапии на основе нестероидных противовоспалительных средств. Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання медицини», присвяченої 30-й річниці Центрального госпіталю МВС України, 16–19 вересня 1997, Київ, с. 5–6.

Свиницкий А.С., Хомченкова Н.И., Пузанова О.Г. (1998) Сравнительная оценка эффективности различных мер профилактики синдрома гастропатии, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. Укр. мед. часопис, 3(5): 77–80.

Свиницкий А.С., Пузанова О.Г. (1999) Про доцільність ерадикації *Helicobacter pylori* при тривалому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів. Укр. мед. часопис, 2: 85–87.

Caselli M., LaCorte R., LaCarlo L., Aleitti A., Trevisani L. (1995) Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Clin. Pathol., 48(6): 553–555.

Champion G.D., Feng P.H., Azuma T., Caughey D.E., Chan K.H., Kashizaki S., Liu H.C., Nasution A.R., Nobunaga M., Prichanond S., Torralba T.P., Udom V., Utis D., Wang S.R., Wong W.S., Yang D.J., Yoo M.C. (1997) NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. An Asia-Pacific perspective and consensus. Drugs, 53(1): 6–19.

Fries J.F. (1992) Assessing and understanding patient risk. Scand. J. Rheumatol. Suppl., 92: 21–24.

Graham D.Y. (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and ulcers: where we stand. Am. J. Gastroenterol., 91(10): 2080–2086.

Graham D.Y., Lidsky M.D., Cox A.M., Evans D.J., Evans D.G. (1991) Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology, 100(6): 1653–1657.

Hawkey C.J. (1997) The gastroenterologist's caseload: contribution of the rheumatologist. Semin. Arthritis Rheum., 26(Suppl. 1): 11–15.

Hawkey C.J. (2000) Risk of ulcer bleeding in patients infected with *Helicobacter pylori*, taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut, 46(3): 310–311.

Heresbach D., Raoul J.L., Bretagne J.E., Minet J., Donnio P.Y. (1992) *Helicobacter pylori*: a risk and severity factor of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. Gut, 33(12): 1605–1611.

Jones S.T.M., Claude R.B., Ribrige J., Jones D.M. (1991) Serological evidence of infection with HP may predict gastrointestinal intolerance to NSAID treatment in RA. Br. J. Rheumatol., 30: 16–20.

Kulkarni S.G., Parikh S.S., Shankpal P.D., Desai S.A., Borges N.E. (1999) Gastric emptying of solids in long-term NSAID users: correlation with endoscopic findings and *Helicobacter pylori* status. Am. J. Gastroenterol., 94(2): 382–386.

Labenz J., Peitz U., Kohl H., Kaiser J., Malfertheiner P., Hackelsberger A., Borsch G. (1999) *Helicobacter pylori* increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 31(2): 110–115.

Lain L. (1996) Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastrointest. Endosc. Clin. North Amer., 6(3): 489–504.

Lanza F.L., Evans D.Y., Graham D.Y. (1991) Effect of *HP* infection on the severity of gastroduodenal mucosal injury after the acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers. Am. J. Gastroenterol., 86: 735–737.

Leung W.K., Graham D.Y. (2000) Clarithromycin for *Helicobacter pylori* infection. Expert Opin. Pharmacother., 1(3): 507–514.

Li E.K., Sung J.J., Suen R., Ling T.K., Leung T.K. (1996) *Helicobacter pylori* infection increases the risk of peptic ulcers in chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand. J. Rheumatol., 25(1): 42–46.

McCarthy D.M. (1991) *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 187: 91–97.

Ng E.K., Chung S.C., Sung J.J., Lam Y.H., Lee D.W., Lau J.Y., Ling T.K., Lau W.Y., Li A.K. (1996) High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer perforations not caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br. J. Surg.*, 83(12): 1779–1781.

Schoenfeld P., Kimmey M.B., Scheiman J., Bjorkman D., Lain L. (1999) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications — guidelines for prevention and treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 13(10): 1273–1285.

Silverstein F.E. (1996) New strategies for the prevention of serious upper GI complications from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. *New Standards Arthritis Care*, 5(2): 2–5.

Taha A.S., Dahill S., Morran C. (1999) Neutrophils, *Helicobacter pylori*, and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. *Gastroenterology*, 116(2): 254–258.

Taha A.S., Nakshabendi I., Lee F.D., Sturak R.D., Russell R. (1992) Chemical gastritis and *Helicobacter pylori* gastritis in patients receiving NSAID: comparison and correlation with peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.*, 45(2): 135–139.

Voutilainen M., Sokka T., Juhola M., Farkkila M., Hannonen P. (1998) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection, and other risk factors for peptic ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(8): 811–816.

Zentilin P., Garnerio A., Tessieri L., Dulbecco P., Serio B. (2000) Can *Helicobacter pylori* infection be a risk factor for the severity of rheumatoid arthritis? *Recenti Prog. Med.*, 91(4): 175–180.

### ЭРАДИКАЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* — ВАЖНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Г.И. Лысенко, Л.В. Химион

**Резюме.** Приведены данные о результатах изучения состояния слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны у 70 больных ревматоидным артритом с помощью эндоскопических методов и проведенных исследований частоты инфицированности больных *Helicobacter pylori* (НР). Установлена значительная распространенность различных по тяжести поражений СО гастродуоденальной зоны у обследованных больных. НР выявлена у 72,8% пациентов. Частота множественных эрозивных и язвенных поражений СО желудка и двенадцатиперстной

кишки у НР-позитивных больных была достоверно выше, чем у больных без НР. Продемонстрирована эффективность применения «тройной терапии» (омепразол, амоксициллин, метронидазол) для эрадикации НР и улучшения состояния СО гастродуоденальной зоны у данного контингента больных.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, осложнения терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, *Helicobacter pylori*, «тройная терапия».

### THE *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION — IMPORTANTE DIRECTION IN THE TREATMENT OF GASTROPATHY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

G.I. Lysenko, L.V. Himion

**Summary.** The state of upper gastrointestinal tract (GT) mucosa was investigated with endoscopy and the *Helicobacter pylori* infection was detected in 70 patients with rheumatoid arthritis. The damages of GT mucosa different severity were found in all patients. *Helicobacter pylori* infection was found in 72.8%. Severe mucosa damages (ulcers, multiple erosions) were found significantly more frequent in *Helicobacter pylori*-positive patients than in those without *Helicobacter pylori*. The effectiveness of using «triple therapy» (amoxicillin, methronidasol, omeprazol) for *Helicobacter pylori* eradication and improvement of GT mucosa state was shown.

**Key words:** rheumatoid arthritis, gastropathy, *Helicobacter pylori*, «triple therapy».

#### Адреса для листування:

Лысенко Григорій Іванович  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України,  
кафедра клінічної імунології та алергології

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Ритм боли, скованности и гибкости суставов при остеоартрозе суставов кистей

Bellamy N., Sothorn R.B., Campbell J., Buchanan W.W. (2002) Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(12): 1075–1080.

В исследовании участвовал 21 пациент с остеоартритом суставов кистей согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов — ACR (17 женщин, 4 мужчин, средний возраст — 62,2 (52–74) года). Участники отмечали боль и самостоятельно определяли скованность по 10 см горизонтальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и выполняли шариковую интубационную координометрию 6 раз в течение дня (сразу после сна, каждые 4 ч и перед сном) в течение 10 дней. Проанализированы циркадные ритмы с помощью

метода косинус-вектор. Результаты индивидуально-анализа свидетельствуют о значительных колебаниях циркадных ритмов боли ( $p=0,013$ ,  $n=15/21$ ), скованности ( $p<0,001$ ,  $n=16/20$ ) и гибкости суставов ( $p<0,001$ ,  $n=18/21$ ). Установлено, что боль наименее выражена в 16.10, скованность — в 16.18, пик гибкости суставов — в 15.48, он совпадал с периодом наименее выраженной боли (95% ДИ 13.12–18.00) и скованности (95% ДИ 15.20–17.32). Подобные результаты получены ранее у 14 больных ревматоидным артритом, у которых пик гибкости суставов отмечен в 15.44 и в 15.28 у 14 лиц контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу. Знание о ритме боли, скованности и гибкости суставов может оказать помощь в прогнозировании повседневной активности и режима приема антиревматических препаратов.