

І.Ю. Головач¹
О.О. Лазоренко¹
Т.М. Чіпко¹
В.М. Матійко¹
О.С. Шевчук²
Д.В. Головач³

¹Клінічна лікарня «Феофанія»
 ДУС, Київ

²Івано-Франківська обласна
 клінічна лікарня

³Івано-Франківський
 Національний медичний
 університет

Ключові слова: атрит,
 суглоби кистей рук,
 RS₃-PE-синдром,
 ревматична поліміалгія.

ЩО МИ ЗНАЄМО ПРО RS₃-PE-СИНДРОМ? ВИПАДОК ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ РЕМІТУЧОГО СЕРОНЕГАТИВНОГО СИМЕТРИЧНОГО СИНОВІТУ З М'ЯКИМ НАБРЯКОМ

Резюме. *Описано випадок діагностики рідкого ревматичного захворювання — RS₃-PE-синдрому в чоловіка віком 68 років. У статті проаналізовано дані клінічних і лабораторних показників, проведено диференціальну діагностику із ревматичною поліміалгією і паранеопластичними процесами. Синдром ремітуючого серонегативного симетричного синовіту з м'яким набряком має частіше діагностуватися у пацієнтів старшого віку.*

Синдром ремітуючого серонегативного симетричного синовіту з м'яким набряком (в англійській літературі — RS₃-PE syndrome: Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema, більш відомий ревматологам саме за цією аббревіатурою) уперше описаний у 1985 р. D.J. McCarty та співавторами (1985) у 23 чоловіків [6]. У 1988 р. R. Queiro та співавтори представили опис ще 15 таких випадків. Здебільшого інформацію про цей синдром можна почерпнути з англійської літератури [7, 8], а в російсько- та україномовній літературі описи цього синдрому майже відсутні [1].

Особливості клініки і перебігу суглобового синдрому та накопичення клінічних даних дозволили виділити ці випадки в окремий синдром [3]. Для нього властивий гострий початок із симетричним ураженням дрібних суглобів кистей рук, зап'ястка і сухожилкових піхв згиначів, з вираженим набряком тилу кисті, іноді за типом «боксерської рукавички», серонегативність за ревматоїдним фактором та швидкий позитивний ефект при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і гормонів [4, 9]. Хворіють здебільшого чоловіки похилого віку (співвідношення чоловіки/жінки становить 4:1), рецидиви захворювання виникають після фізичної роботи та переохолодження. Показники аналізів крові демонструють підвищення рівня маркерів запального процесу (С-реактивний білок (СРБ), фібриноген, серомукоїд, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)), рідше — анемію, а також негативний ревматоїдний фактор. Рентгенологічне дослідження суглобів кистей рук, як правило, не виявляє деструктивних ознак — узур і кіст. Власне відсутність ерозування кісткових поверхонь суглобів за умов тривалого артрити — класична ознака цього синдрому [8].

Синдром RS₃-PE часто описують як локальний прояв ревматичної поліміалгії та як паранеопластичний процес [2], особливо при солідних пухли-

нах шлунка, підшлункової залози, неходжкінській лімфомі [5]. Проте при описі 23 хворих із синдромом RS₃-PE його автори не виявили будь-яких злоякісних новоутворень у своїх пацієнтів та на підставі клініко-лабораторних даних відокремили його від ревматичної поліміалгії. У 1997 р. A. Olive та співавтори запропонували діагностичні критерії синдрому RS₃-PE:

- 1) білатеральний м'який набряк тилу рук;
- 2) раптовий початок поліартриту;
- 3) вік старше 50 років;
- 4) серонегативність за ревматоїдним фактором.

Нині цей синдром досить рідко встановлюється ревматологами як діагноз, а у світовій літературі щорічно описується не більше 3–5 випадків. І досі не стихають дискусії щодо самостійності цього синдрому.

У нашій клініці діагноз синдрому ремітуючого серонегативного симетричного синовіту з м'яким набряком — RS₃-PE-синдрому — встановлено 2 чоловікам і 1 жінці. Нижченаведено візуалізацію і опис одного з цих випадків.

Чоловік віком 68 років, пенсіонер, звернувся на консультацію у зв'язку із вираженим припуханням тилу обох кистей, болем, скутістю в суглобах кистей, порушенням рухомості суглобів. Симптоми утримувалися впродовж останніх 2 тиж та супроводжувалися субфебрильною температурою тіла ввечері, слабкістю, втомлюваністю. В анамнезі впродовж останніх 5–7 років відзначалися подібні епізоди раптового болючого симетричного припухання кистей, які регресували через 3–5 днів після прийому НПЗП (пацієнт приймав диклофенак або ібупрофен). Подібні загострення виникали зазвичай після фізичного навантаження. Інші групи суглобів не уражались. До лікарів не звертався. Загострення спровоковано фізичною роботою на присадибній ділянці. Пацієнт хворіє на артеріальну гіпертензію, приймає комбінований препа-

рат індапамід + периндоприл, а також ацетилсаліцилову кислоту. Будь-яких злоякісних захворювань в анамнезі не було.

При огляді відзначався м'який набряк п'ястково-фалангових суглобів обох кистей з відсутністю фізіологічних ямок між суглобами (рисунок), незначне почервоніння шкіри над цими суглобами і локальне підвищення температури тіла; відзначалася помірна болючість суглобів при рухах і пальпації, скутість у суглобах кистей до 1–2 год. Інші групи суглобів не були втягнуті в патологічний процес. М'язова слабкість не відзначалася, міалгій немає. Рентгенологічне дослідження суглобів кистей виявило незначний остеопороз головок п'ясткових кісток без ознак ерозування поверхонь.



Рисунок. набряк ділянки п'ястково-фалангових суглобів – артрит суглобів кистей з м'яким набряком

В аналізі крові: гемоглобін — 134 г/л, еритроцити — $4,02 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $8,8 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні — 6%, сегментоядерні — 65%, еозинофіли — 1%, лімфоцити — 22%, моноцити — 6%, ШОЕ — 33 мм/год. У біохімічному аналізі крові: загальний білок — 72 г/л, сечовина — 6,3 ммоль/л, креатинін — 86 мкмоль/л, загальний білірубін — 17,7 мкмоль/л, загальний холестерин — 6,2 ммоль/л, АлАТ — 36 о/л, АсАТ — 29 од./л, лужна фосфатаза — 227 о/л, С-реактивний білок — 11,5 мг/л, ревматоїдний фактор — негативний, анти-ЦЦП — негативний, АНА — негативний.

Пацієнт також був обстежений щодо асоційованих пухлин — проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і малого тазу, рентгенографія органів грудної клітки, ЕФГДС та колонофіброскопія, а також обстеження на онкомаркери — СЕА, АФР, СА19–9 і PSA.

Проведено також диференціальну діагностику з ревматичною поліміалгією. Останнє захворювання частіше виникає у жінок, клінічна відповідь спостерігається лише при застосуванні глюкокортикоїдів, частіше уражаються м'язи плечового і тазового поясу з відповідними локальними і системними симптомами; набряк кистей рук спостерігається рідко. Ревматична поліміалгія асоціюється з HLA-DR4, а синдром RS₃-PE — із HLA-B7, B27, A2. Проте генетичні дослідження пацієнтові не проводилися, тому використати їх в диференціальній діагностиці немає можливості.

Загалом найчастіше проводити диференційний діагноз необхідно з ревматичною поліміалгією. Основні диференційні відмінності цих двох захворювань наведено в таблиці.

Таблиця

Диференційні відмінності між ревматичною поліміалгією та синдромом RS₃-PE

Синдром RS ₃ -PE	Ревматична поліміалгія
Частіше виникає у чоловіків	Частіше виникає у жінок
Виразений ефект від глюкокортикоїдів у низьких дозах або НПЗП, але іноді при недостатній ефективності цих препаратів призначають гідроксихлорохін	Відповідь лише на застосування глюкокортикоїдів у середніх дозах
У патологічний процес втягується зап'ясток із м'яким набряком кисті	Найчастіше уражається плечовий і тазовий пояс із відповідними системними і неврологічними проявами. М'який набряк кисті відзначають вкрай рідко
Часто провокується фізичним навантаженням і переохолодженням	Не пов'язана з фізичним навантаженням
Асоціюється з HLA-B7, B27, A2	Асоціюється з HLA-DR4
Довготерміновий прогноз сприятливий	Часті рецидиви і повторні атаки

Пацієнту призначений метилпреднізолон у дозі 12 мг/добу впродовж 4 тиж з поступовою (2 мг/тиж) відміною препарату. Відзначено швидкий і повний клінічний ефект вже на 3-й день прийому метилпреднізолону, зниження ШОЕ до 14 мм/год та нормалізацію СРБ.

Через 8 тиж метилпреднізолон був відмінений. При спостереженні пацієнта впродовж 6 міс після завершення прийому преднізолону рецидивів захворювання не виявлено.

Таким чином, синдром RS₃-PE — чітко визначений синдром у ревматології та артрології, що являє собою поліартрит зі сприятливим перебігом та вираженим ефектом від глюкокортикоїдів. Проте часте поєднання синдрому RS₃-PE з паранеопластичними синдромами потребує проведення ретельного онкообстеження у цих пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бунчук Н.В. (1992) Гигантоклоточный артериит и ревматическая полимиалгия. Эрус, Москва, 158 с.
2. Cantini F., Salvarani C., Olivieri I. (1999) Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. Clin. Exp. Rheumatol., 17(6): 741–744.
3. Chaouat D., Le Parc J.M. (1989) The syndrome of seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3 PE syndrome): a unique form of arthritis in the elderly? Report of 4 additional cases, J. Rheumatol., 16(9): 1211–1213.
4. Finnell J.A., Cuesta I.A. (2000) Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome: a review of the literature and a report of three cases. J. Foot Ankle Surg., 39(3): 189–193.
5. Gisserot O., Cremades S., Landais C. et al. (2004) RS3PE revealing recurrent non-Hodkin's lymphoma. Joint Bone Spine., 71: 424–426.
6. McCarty D.J., O'Duffy J.D., Pearson L. et al. (1985) RS3PE syndrome. JAMA., 254: 2763–2767
7. Olivé A., del Blanco J., Pons M. et al. (1997) The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. The Catalán Group for the Study of RS3PE. J. Rheumatol., 24(2): 333–336.
8. Salam A., Henry R., Sheeran T. (2008) Acute onset polyarthritis in older people: Is it RS3PE syndrome? Cases J., 1: 132.
9. Takahashi K., Fujinaga H., Kobayashi M. et al. (2002) Seven cases of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome. Nippon Ronen Igakkai Zasshi., 39(6): 643–647.

ЧТО МЫ ЗНАЕМ О RS₃-PE-СИНДРОМЕ? СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА РЕМИТТИРУЮЩЕГО СЕРОНЕГАТИВНОГО СИММЕТРИЧНОГО СИНОВИТА С МЯГКИМ ОТЕКОМ

**И.Ю. Головач, Е.А. Лазоренко, Т.М. Чипко,
В.Н. Матийко, О.С. Шевчук, Д.В. Головач**

Резюме. Описан случай диагностики редкого ревматического заболевания — RS₃-PE-синдрома у мужчины в возрасте 68 лет. В статье проанализированы данные клинических и лабораторных показателей, проведена дифференциальная диагностика с ревматической полимиалгией и паранеопластическими процессами. Синдром ремиттирующего серонегативного симметричного синовита с мягким отеком должен более часто диагностироваться у пациентов старшего возраста.

Ключевые слова: артрит, суставы кистей рук, RS₃-PE-синдром, ревматическая полимиалгия.

WHAT WE KNOW ABOUT RS₃-PE SYNDROME? CASE OF SYNDROME DIAGNOSIS OF REMITTING SERONEGATIVE SYMMETRICAL SYNOVITIS WITH PITTING EDEMA

**I.Yu. Golovach, O.O. Lazorenko, T.M. Chipko,
V.M. Matijko, O.S. Shevchuk, D.V. Golovach**

Summary. Presented a case of diagnosis of rare rheumatic disease — RS₃-PE syndrome in men 68 years old. The article analyzed data from clinical and laboratory conducted a differential diagnosis from polymyalgia rheumatica, and paraneoplastic processes. RS₃-PE syndrome should be diagnosed more frequently in patients of older age groups.

Key words: arthritis, the joints of the hands, RS₃-PE syndrome, polymyalgia rheumatica.

Адреса для листування:

Головач Ірина Юріївна

E-mail: golovachirina@yandex.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Thelin™ изъят с рынка, а Tracleer™ и Letairis™ под пристальным вниманием

По материалам www.bloomberg.com

После того как из-за риска серьезных повреждений печени был отозван с рынка препарат Thelin™ (ситаксентан натрий, «Pfizer Inc.»), Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) приступило к изучению класса лекарственных средств, применяемых для лечения легочной артериальной гипертензии, включая Tracleer™ (босентан, «Actelion») и Letairis™ (амбрисентан, «Gilead Sciences Inc.»). По данным Национального института здоровья США (National Institutes of Health), легочная гипертензия является неизлечимым заболеванием, которое проявляется повышенным давлением в легочных артериях, что ведет к затруднению дыхания.

Thelin™, Tracleer™, а также Letairis™ (продаваемый за пределами США под торговым наименованием Volibris) — антагонисты рецепторов эндотелина. По мнению представителей EMA, токсичность этих препаратов для печени может варьировать по интенсивности и частоте. Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use) при EMA начнет исследование этих препаратов, при этом все рекомендации по применению и дозировкам будут четко соблюдены. Представители компаний пока никак не прокомментировали действия EMA.

По сообщению EMA от 16 декабря, Thelin™ мог привести к двум случаям смертельного повреждения печени. Компания «Pfizer» 10 декабря добровольно отозвала Thelin™ с рынка и рекомендовала перевести всех пациентов, которые принимают препарат, на другие схемы лечения. Компания также прекратит все исследования данного средства.

Ранее Thelin™ маркировался в странах ЕС, а также Канаде и Австралии, однако не был одобрен в США. Пресс-секретарь «Pfizer» Кертис Аллен (Curtis Allen)

сообщил, что данный препарат обеспечил компании 44,4 млн дол. США прибыли за первые 3 квартала 2010 г.

В генериках клопидогрела обнаружен хлорметил

По материалам www.internalmedicineneeds.com

Генерики клопидогрела, реализуемые в Индии и Европе, содержат значительное количество хлористого метила (хлорметила), известного токсина и мутагена.

Хлорметил обладает гепатотоксическим и нейротоксическим эффектом, а также приводит к повреждению почек.

Исследователи из Чикагского Университета Лойола (Loyola University Chicago) определили, что на рынке генерики клопидогрела представлены гидрохлоридом клопидогрела, который может взаимодействовать с метанолом или метиловым эфиром, образуя хлорметил. Этот факт заинтересовал научных сотрудников компании «sanofi-aventis S.A.», производителя оригинального препарата Plavix™/Плавикс, и совместно с исследователями Чикагского Университета Лойола было проведено измерение уровня хлорметила в восьми генериках клопидогрела (Clavix, Clopigrel, Clopilet, Clopitab, Clopivas, Ceruvin, Deplat, Plagril), которые продаются в Индии. В ходе проведения исследования было установлено, что концентрация хлорметила в исследуемых образцах составила от 10 до 110 мг/м³, что чрезвычайно опасно для здоровья пациентов.

Важно заметить, что при исследовании оригинального препарата Plavix™ данное токсическое вещество не обнаружено.

Специалисты считают, что к генерикам должен быть более скрупулезный подход в процессе их одобрения.

С целью сокращения расходов на лечение многие пациенты в США, которым назначают клопидогрел, приобретают менее дорогостоящие генерические версии индийского производства.

НОВОЕ В ИНТРААРТИКУЛЯРНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

28 октября 2010 г. состоялось совещание ведущих ревматологов и травматологов стран Восточной Европы по проблеме интраартикулярной и периартикулярной терапии в современной клинической практике. Встреча экспертов проходила на тренинговой базе «Orion Corporation» в Туохиллампи (40 км от Хельсинки, Финляндия).

Открыл совещание глава региона СНГ компании «Orion Corporation» **Виктор Пушкарёв**, рассказав о тенденциях и прогнозах развития фармацевтической отрасли на территории стран СНГ. Профессор **Илари Пааккари** (Ilari Paakkari), Хельсинкский университет, остановился на особенностях лечения суставов нестероидными противовоспалительными препаратами. Доктор **Кари Экланд** (Kari Eklund), Ревматологический центр г. Хельсинки, сообщил, в частности, об исследовании, цель которого — сравнить эффективность лечения ревматоидного артрита врачами разных специальностей. Максимальное улучшение состояния пациентов за период госпитализации наблюдалось в отделении ревматологии, что, по мнению К. Экланда, обусловлено включением в комплекс терапии интраартикулярных введенных глюкокортикоидов (ГК).

Олег Борткевич, профессор, главный внештатный ревматолог Минздрава Украины, ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. М.Д. Стражеско» НАМН Украины, осветил проблемы интраартикулярной терапии ГК, в частности в отношении выбора оптимального препарата. Он указал, что метилпреднизолон имеет низкую минералокортикоидную активность и оказывает менее выраженное катаболическое действие, чем многие другие ГК. Кроме этого, метилпреднизолон обуславливает сбалансированный геномный и негеномный эффект, с одновременным иммуномодулирующим влиянием [1, 2].

Были представлены результаты исследования, проведенного в лаборатории «Orion Corporation», в котором тремя методами сравнивали размеры частиц в двух лекарственных средствах: Метипред[®] депо (40 мг метилпреднизолона ацетата) и препарат бетаметазона (6,43 мг бетаметазона дипропионата, 2,63 мг бетаметазона натрия фосфата) [3]. Так, методами электронной, оптической микроскопии и лазерной дифракции выявлены более мелкие размеры частиц действующего вещества препарата Метипред[®] депо¹ (рисунок). Кроме этого, О. Борткевич остановился на современных принципах локальной терапии ревматологических заболеваний [4].

Антон Хапилин, кандидат медицинских наук, ординатор Федеративного государственного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации», председатель общества артроскопистов Российской Федерации, рассказал о современных аспектах терапии

¹ Данное исследование проводилось на образцах препаратов Метипред[®] депо и Дипроспан, приобретенных в аптеках Украины.

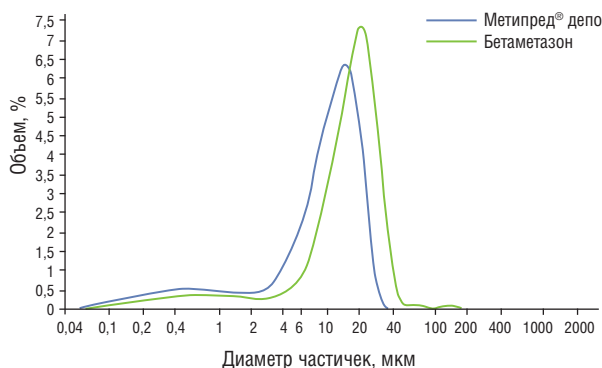


Рисунок. Объем (% от общего), занимаемый частицами действующих веществ разного диаметра (мкм) препаратов Метипред[®] депо (40 мг метилпреднизолона ацетата) и бетаметазона (6,43 мг бетаметазона дипропионата, 2,63 мг бетаметазона натрия фосфата) остеоартроза препаратами гиалуроната натрия, а профессор **Александр Кравцов**, доктор медицинских наук, заведующий отделением травматологии медико-санитарной части № 122 г. Санкт-Петербурга, провел сравнительный анализ терапии низко- и высокомолекулярными препаратами гиалуроновой кислоты.

Особый интерес вызывают данные исследования по размерам частиц в препаратах ГК, поскольку существует мнение (достоверная доказательная база отсутствует), что развитие микрокристаллического воспаления после внутрисуставного введения зависит от концентрации и размера кристаллов [5, 6]. Как позитивную особенность рассматривают малый размер и низкую концентрацию частиц действующего вещества в препарате [5]. Можно предположить, что такой параметр профиля безопасности в отношении риска развития микрокристаллического воспаления, как размер частиц действующего вещества, у препарата Метипред[®] депо более благоприятный по сравнению с указанным препаратом бетаметазона.

1. **Goulding N.J., Flower R.J.** (2001) Glucocorticoids. Birkhäuser, p. 205.
2. **Kino T., Charmandari E., Chrousos G.P.** (2004) Glucocorticoid action: basic and clinical implications. New York Academy of Sciences, p. 221.
3. **Investigation report (2010) Orion Corporation, Orion Pharma, Analytical Development Group.** JHP, 24.09.2010.
4. **Совместные рекомендации** Ассоциации ревматологов Украины и ассоциации ортопедов – травматологов Украины по применению глюкокортикоидов для локальной терапии ревматологических заболеваний. 14.11.2008.
5. **Яременко О.Б.** (2010) Внутрисуставное введение глюкокортикоидов: от эмпирической терапии к стандартам доказательной медицины, Здоровье Украины, 2: 65–67.
6. **Загребнева А.И.** (2009) Подходы к локальной инъекционной терапии триамцинолоном ацетонидом у больных с остеоартрозом коленных суставов. Дис. ... канд. мед. наук. Специальность «Внутренние болезни» (код 14.00.05). Москва. □

Адрес Представительства

Орион Фарма в Украине:

04116, Киев, ул. Шолуденко, 3, офис 309

www.orionpharma.com.ua