

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.72-002.772-056.76-039.3-037:612.014.5:612.118.221.2:572.524.2

ЯГУР
Виктор Евгеньевич

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СТРУКТУРА
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ,
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДИАГНОЗА
И ПРОГНОЗА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.22 – ревматология

Минск 2012

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный консультант: **Сорока Николай Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Гончарик Иван Иосифович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Литвяков Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Ростовцев Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории организационных технологий первичной медицинской помощи ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 09 ноября 2012 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 в УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон ученого секретаря (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» октября 2012 года.

Ученый секретарь совета по защите диссертаций, кандидат медицинских наук



Т. В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

В научной среде ревматоидный артрит (РА) позиционируется как центральная, ключевая проблема современной ревматологии, так как успехи в изучении этиологии, патогенеза и лечения этой болезни оказывают большое влияние на развитие не только ревматологии, но и медицины в целом [E.D. Harris, 1997; Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина, 2001; Е.Л. Насонов, В.А. Насонова, 2008].

РА имеет потенциально неблагоприятный прогноз, так как нет методов, позволяющих добиться его полного излечения [А.И. Вялков и соавт., 2001; Е.Л. Насонов, 2002]. Тем не менее, современная многокомпонентная и агрессивная патогенетическая фармакотерапия позволяет индуцировать и консолидировать ремиссию, однако ее использование требует решения сложных задач раннего достоверного диагноза, прогноза течения болезни и предвидения возможных неблагоприятных лекарственных реакций.

Проблемы, связанные с диагнозом и прогнозом признаков, состояний и болезней, другими словами различных фенотипов, могут быть решены на стыке клинической медицины и генетики, так как генетические особенности организма влияют на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям (МФЗ), являются основой их клинического полиморфизма, а также индивидуального течения патологического процесса [Ф. Айала, Дж. Кайгер, 1988; Л.И. Беневоленская и соавт., 1989; Н.П. Бочков, 2002]. Характерной особенностью МФЗ признается наличие ассоциаций с генотипическими, фенотипическими и экотипическими маркерами, которые используют в исследовании структуры генетической предрасположенности к этим болезням [В.Н. Ростовцев, 1986; С.М. Weyand, J.J. Goronzy, 1995; С. Turesson, E.L. Matteson, 2006].

Богатые возможности феногенетики по стратификации пациентов с помощью относительно простых способов диагностики устойчивых фенотипов с высокой степенью генетической детерминации, побудили нас использовать это направление медицинской генетики в поиске эндогенных факторов риска РА, неблагоприятного течения болезни и побочного действия лекарств.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Тема диссертации соответствует одному из приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь: «4. Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий. *Фундаментальные научные исследования:* 4.2. Закономерности течения патологического процесса. 4.4. Новые

методы диагностики, профилактики и лечения заболеваний человека. *Прикладные научные исследования: 4.5. Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»* (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 17.05.2005, № 512).

Тема диссертации включена в научный план Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) на заседании Совета университета (протокол №1 от 11.01.2005). Диссертация выполнена в рамках следующих научно-исследовательских работ, финансируемых целевым назначением:

1. «Создание проблемно-ориентированной (ревматологической) стандартизированной истории болезни», № государственной регистрации 199021, сроки выполнения 01.1990–12.1991 гг.

2. «Разработать и внедрить автоматизированную экспертную систему «Оптимальная фармакотерапия заболеваний суставов»», № государственной регистрации 1997322; работа выполнена в кооперации с НИИ прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко, сроки выполнения 01.1997–12.1998 гг.

3. «Разработать и внедрить новые методы профилактики, диагностики, диспансеризации и лечения ревматоидного артрита», № государственной регистрации 199945, сроки выполнения 01.1999–12.2000 гг.

4. «Разработать и внедрить совокупность способов оценки эффективности и безопасности длительной глюкокортикоидной терапии в ревматологии», № государственной регистрации 2002634, сроки выполнения 01.2002–12.2003 гг.

5. «Разработать оптимальные схемы диагностики и лечения реактивных хламидиоиндуцированных артритов», № государственной регистрации 161-1105, сроки выполнения 20.03.2007–31.12.2009 гг.

Цель исследования – определить структуру генетической предрасположенности к ревматоидному артриту в белорусской популяции и оценить информативность генетических маркеров для ранней диагностики болезни, прогнозирования характера ее течения и неблагоприятных лекарственных реакций.

Основные задачи исследования:

1. С помощью генеалогического анализа определить характер наследственной предрасположенности к РА в белорусской популяции и вклад генетической компоненты в формирование клинического фенотипа «ревматоидный артрит», оценить рекуррентный риск РА для родственников пробандов первой степени родства.

2. Установить особенности распределения эритроцитарных антигенов по системам ABO, Rhesus (Rh₀), MN, P (P₁), Lewis, фенотипов гаптоглобина, специфичностей локусов A, B, C, DR, DQ системы HLA, морфофизиологических признаков у пациентов с РА сравнительно с популяционным контролем и определить антропогенетические факторы восприимчивости и устойчивости к заболеванию в белорусской популяции.

3. Определить структуру генетической предрасположенности к РА с помощью генетических и морфофизиологических маркеров, ассоциированных с различными клиническими вариантами РА и оценить их прогностическую значимость в качестве предикторов неблагоприятного течения болезни.

4. Установить особенности распределения ряда эритроцитарных, сывороточных и лейкоцитарных антигенов у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), системным склерозом (СС), синдромом Шегрена (СШ), первичным анкилозирующим спондилитом (пАС), псориатической артропатией (ПсА), реактивным артритом (РеА) сравнительно с пациентами с РА, а также определить дифференциально-диагностическую значимость этих генетических маркеров на ранней стадии воспалительной артропатии.

5. Выявить генетические маркеры неблагоприятных побочных реакций (НПР) на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероидные (ГКС) и основные медленно действующие препараты (МДП) для использования их в качестве предикторов НПР, а также установить частоту НПР на указанные группы препаратов для оценки априорной вероятности лекарственных осложнений.

6. Модифицировать количественное определение характера течения РА с помощью индекса прогрессирования показателя тяжести (ИППТ) для объективной оценки эволюции процесса; разработать интегральный показатель тяжести состояния пациента с РА по сумме трех параметров: степень тяжести РА, степень тяжести сопутствующей хронической патологии, степень снижения функциональных резервов организма человека.

7. Определить распространенность РА, СКВ, СС и пАС в крупной городской популяции методом кумулятивного преваленса по обращаемости за 5-летний период (2001–2005 гг.) для использования этого параметра в качестве априорной вероятности болезней при проведении медико-генетического консультирования; установить основные причины смерти пациентов с РА по материалам аутопсий за 2001–2005 гг., оценить динамику смертности и продолжительности жизни пациентов с РА за 25-летний период (1981–2005 гг.), а также выявить факторы, лимитирующие их выживаемость.

8. На основе полученных данных разработать: схему диагностического поиска при поражении опорно-двигательного аппарата; методику дифференциальной диагностики при воспалительных артропатиях; экспертную систему (ЭС) дифференциальной диагностики РА, СКВ, СС, дерматополимиозита (ДПМ) и узелкового полиартериита (УП); ЭС прогнозирования характера течения РА; методику прогнозирования НПР на НПВП, ГКС и МДП; автоматизированную историю болезни (АИБ) ревматологического профиля для научно-исследовательских целей; карту динамического наблюдения за пациентами с патологией

суставов в амбулаторных условиях; методику определения соматотипа и трофологического статуса антропометрическим способом.

Объект и предмет исследования

Основной объект исследования – стационарные и амбулаторные пациенты с РА, находившиеся на лечении в Республиканском центре ревматологии (РЦР) с 1972 по 2006 гг. включительно: 590 пациентов, 2625 наблюдений в динамике.

Дополнительные объекты исследования: 1) пациенты с наиболее распространенными системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ): СКВ – 247 пациентов, 748 наблюдений; СС – 102 пациента, 294 наблюдения; 2) пациенты с серонегативными спондилоартритами (ССА) – 359 пациентов, 464 наблюдения: пАС – 102 пациента, ПсА – 29 пациентов, РеА – 228 пациентов; 3) группы контроля по менделирующим генетическим маркерам: антигены гистосовместимости локусов А, В и С (n=308); DR и DQ (n=106); группы крови по системам АВ0 и Rhesus (n=308); группа контроля по соматотипированию (n=1238, 639 женщин и 599 мужчин); 4) годовые отчеты и электронная база данных 12-й поликлиники г. Минска по обращаемости взрослых лиц за медицинской помощью за период с 2001 по 2005 год включительно для изучения преваленса РА, пАС, СКВ, СС (среднее число взрослых лиц за указанный пятилетний период, проживающих в районе обслуживания поликлиники, 51344 человека: 27 748 женщин и 23 596 мужчин); 5) протоколы вскрытий Минского городского клинико-патологоанатомического бюро (МГКПБ) за период с 1981 по 2005 гг. включительно (171 аутопсия пациентов с РА).

Предмет исследования. Структура генетической предрасположенности к РА. Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность РА. Генетические (эритроцитарные, сывороточные, лейкоцитарные антигены) маркеры у пациентов с РА, ССА и СЗСТ. Морфофизиологические (антропометрические и дерматоглифические параметры, соматотип, ощущение вкуса фенилтиокарбамида) маркеры у пациентов с РА. Неблагоприятные побочные реакции (НПР) на НПВП, ГКС, МДП. Заболеваемость РА. Смертность при РА.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Определение вклада генетической компоненты ($h^2=45\%$) в формирование клинического фенотипа «ревматоидный артрит» и рекуррентного риска болезни для родственников пробанда первой степени родства.

2. Генетическая предрасположенность к РА обусловлена вариабельной комбинацией иммуногенетических (эритроцитарные, сывороточные, лейкоцитарные антигены) и морфофизиологических (соматотип, дерматоглифические параметры, ощущение вкуса фенилтиокарбамида) маркеров восприимчивости и устойчивости к болезни.

3. Различия в структуре генетической предрасположенности к РА, СКВ, СС, пАС, ПсА и РеА, установленные с помощью иммуногенетических марке-

ров, позволяют использовать их для разграничения этих заболеваний в дебюте недифференцированного артрита на определенных этапах разработанной нами схемы диагностического поиска.

4. Среднесрочное прогнозирование характера течения РА с временем упреждения три года при длительности процесса до двенадцати месяцев может быть осуществлено с помощью клинических и антропогенетических маркеров, ассоциированных с эволюцией болезни.

5. Прогнозирование неблагоприятных побочных реакций на нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные и медленно действующие препараты (метотрексат, сульфасалазин, аминохинолиновые производные) достигается с помощью ряда генетических и клинических маркеров.

6. Установление популяционного риска РА, пАС, СКВ и СС среди взрослого населения г. Минска за пятилетний период (2001–2005 гг.), причин смерти и динамики смертности пациентов с РА за 25-летний период; выявление эндогенных (пол, периода начала болезни, вторичный амилоидоз) и экзогенных (ГКС-зависимость) факторов, влияющих на выживаемость и продолжительность жизни пациентов с РА.

7. Интегральная количественная оценка тяжести РА с помощью показателя тяжести и индекса прогрессирования показателя тяжести позволяет объективизировать врачебно-трудовую экспертизу, моделировать течение болезни, изучать долгосрочные эффекты болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, определять прогностическую значимость генетических маркеров.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Впервые для населения Республики Беларусь (РБ) на основании генеалогического анализа определена частота повторных случаев РА среди родственников пробандов I степени родства, установлены рекуррентный риск РА, вклад генетической компоненты в детерминацию фенотипа «ревматоидный артрит», факторы генетической восприимчивости и устойчивости к РА в белорусской популяции. Выявлено диагностическое и прогностическое значение ряда генетических маркеров в дебюте РА и определена их дифференциально-диагностическая ценность для разграничения РА с основными серонегативными артропатиями (АС, ПсА и РеА) и системными заболеваниями соединительной ткани (СКВ, СС). Установлен вклад генетических факторов в клинический полиморфизм РА, и, на этой основе, выявлены предикторы неблагоприятного течения болезни. Модифицированы способы количественной оценки тяжести, типа течения и темпа прогрессирования РА, разработаны индексы прогрессирования функциональных нарушений и рентгенологических проявлений костно-суставной деструкции; предложен комплексный подход к оценке тяжести состояния пациентов с РА, учитывающий степень тяжести РА, степень тяжести сопутствующей хронической патологии, возрастное снижение функциональных резервов пяти «ключе-

вых» систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, мочевыделительной, метаболической).

Впервые проведены соматотипирование и оценка трофологического статуса пациентов с РА с помощью антропометрических методов. Установлены морфофизиологические и дерматоглифические фенотипы пациентов с РА.

Впервые выявлены констелляции генетических, морфофизиологических и клинических предикторов неблагоприятных лекарственных реакций на метотрексат, сульфасалазин, аминохинолиновые производные, препараты золота, d-пеницилламин, НПВП в виде НПВП-индуцированной гастропатии и ГКС в виде ГКС-зависимости.

Впервые проведен анализ первичной и общей заболеваемости РА, СКВ, СС, первичного АС в РБ на когорте, включающей в себя около 50000 взрослых лиц. Эта информация может быть использована при планировании в республике ревматологической помощи населению (дотации на бесплатное лекарственное обеспечение, потребность в коечном фонде и др.).

Впервые проведен патологоанатомический анализ причин смерти пациентов с РА в РБ за 25-летний период. Получены данные, позволяющие оценить смертность и летальность при данной патологии, а также определить зависимость продолжительности жизни пациентов с РА от пола, периода начала болезни, ГКС-терапии, вторичного амилоидоза и сопутствующей патологии.

Практическая значимость работы. С помощью генеалогического анализа определена частота повторных случаев РА среди родственников пробандов I степени родства и вклад аддитивных генетических факторов в детерминацию фенотипа «ревматоидный артрит», установлен рекуррентный риск болезни. Эта информация может быть использована при проведении медико-генетического консультирования в семьях пациентов с РА. Установлены генетические и морфофизиологические маркеры восприимчивости и устойчивости к РА для лиц белорусской популяции, необходимые для скрининга пациентов с повышенным риском заболевания РА при небольшой давности воспалительной артропатии (до 6 недель) и для повышения эффективности медико-генетического прогнозирования. Выявлены генетические маркеры предрасположенности и резистентности к СКВ, СС, АС, ПсА, РеА в белорусской популяции, а также дифференциально-диагностические генетические маркеры для разграничения этой патологии с РА на ранней стадии воспалительной артропатии. Установлена частота и выявлены предикторы неблагоприятных побочных реакций на НПВП, ГКС, МДП, позволяющие прогнозировать вероятность этих реакций у конкретного пациента.

Определен преваленс РА, СКВ, СС и АС в белорусской популяции, знание которого необходимо при проведении дифференциальной диагностики и прогнозировании риска развития этих болезней. Проанализированы первоначальные и непосредственные причины смерти пациентов с РА, определена средняя

продолжительность их жизни и факторы, лимитирующие выживаемость пациентов с РА. Разработан комплекс количественных клинических показателей тяжести и типа течения РА, которые позволяют объективизировать оценку динамики процесса, эффективность проводимой терапии и диспансеризации, врачебно-трудовую экспертизу. Методы использованы при выполнении ряда научно-исследовательских работ и диссертаций.

Создана медицинская информационная система (МИС) ревматологического профиля, включающая в себя: сетевую версию электронной медицинской карты стационарного больного (ЭМКСБ), позволяющей в унифицированной и стандартизированной форме сохранять разнообразную медико-биологическую информацию о пациентах ревматологического профиля (свидетельство о регистрации в НЦИС РБ № 009 от 23.01.2008); оригинальный электронный справочник по фармакотерапии в ревматологии с возможностью диалогового режима формирования листа назначений и вывода его на печать; базу знаний по ревматологии, включающей в себя материалы трех монографий, написанных автором диссертации. ЭКСМБ внедрена в работу Республиканского центра ревматологии и используется в процессе обучения.

Для амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения создан электронный вариант артрограммы и набор анкет, позволяющих в наглядной форме проводить дифференциальную диагностику, оценивать динамику процесса и эффективность проводимой терапии. Унифицирована и утверждена МЗ РБ методика клинического исследования суставов при ревматических заболеваниях, а также методика амбулаторного лечения и диспансерного наблюдения пациентов с РА. Создана база данных, содержащая клинико-лабораторную и иммуногенетическую информацию о 1500 пациентах с СЗСТ (около 5000 наблюдений), находившихся на лечении в РЦР, 450 протоколов вскрытий пациентов, страдавших СЗСТ и умерших в г. Минске за 30-летний период (1981–2010 гг.).

Предложен антропометрический метод оценки трофологического статуса пациентов с РА, позволяющий определять костный, мышечный и жировой компоненты состава тела, исследование которых дает ценную дополнительную информацию о характере течения болезни (потеря мышечной ткани) и неблагоприятном побочном действии лекарств (амиотрофия, ожирение).

Разработан упрощенный вариант определения телесной конституции, в котором учтены пол, возрастной период, длина и масса тела, индекс Кетле.

Предложена укороченная панель для типирования антигена гистосовместимости HLA-B27, ускоряющая и удешевляющая процесс типирования этого антигена при суставном синдроме.

Для прогнозирования характера течения РА на основе 35 клинических и лабораторно-инструментальных параметров, выявляемых в дебюте болезни, со-

здана экспертная система «Артрит», депонированная в Республиканский фонд алгоритмов и программ.

Разработана экспертная система «ДифДиагноз», предназначенная для дифференциальной диагностики пяти системных заболеваний соединительной ткани (РА, СКВ, СС, ДПМ, УП) с помощью 74 клинических и лабораторно-инструментальных параметров.

Обоснованный с научной и практической точек зрения рецептурный формуляр для фармакотерапии РА рекомендуем разрабатывать и пересматривать раз в 2–3 года с помощью программы «МЭО», которая основана на методе коллективных экспертных оценок. Предлагаемый подход позволяет ограничивать выбор препаратов для лечения РА хорошо апробированными, а также имеющими минимальные побочные эффекты.

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно выполнил анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, а также патентный поиск. При консультативной помощи д-ра мед. наук, профессора Н.Ф. Сороки обоснована тема диссертации, определены цель, задачи, основные положения, выносимые на защиту, осуществлен выбор дизайна, объема и методов исследования. Автором самостоятельно проведен набор клинического материала, анализ архивов 2-й и 9-й клинических больниц г. Минска, РЦР, лаборатории коллагенозов ЦНИЛ БГМУ, анализ первичной и общей заболеваемости РА на базе 12-й поликлиники г. Минска, анализ протоколов вскрытий пациентов с РА на базе МГКПБ, выполнены все иммуногенетические исследования, за исключением типирования специфичностей системы HLA, антропометрия, соматотипирование, оценка трофологического статуса, снятие отпечатков пальцев и ладоней, тестирование чувствительности к фенилтиокарбамиду (ФТК). При непосредственном участии и руководстве соискателя разработаны: сетевая версия ЭМКСБ с ревматической патологией, три экспертные системы (дифференциальная диагностика пяти СЗСТ, прогнозирование характера течения РА, создание формулярных списков лекарств для фармакотерапии РА). В соавторстве с сотрудниками РЦР и кафедры поликлинического дела БГМУ подготовлены методические рекомендации, утвержденные МЗ РБ. Соискатель самостоятельно выполнил весь объем статистического анализа полученных данных, обосновал выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов диссертации. Материалы исследования докладывались и публиковались на съездах и конференциях в Республике Беларусь и за ее пределами, в том числе на: XIII Европейском конгрессе ревматологов (Амстердам, 1995), II Национальном конгрессе ревматологов Украины (Киев, 1997), II Конгрессе ревматологов Центральной Европы (Варшава, 1998), юбилейной конференции, посвященной 70-летию Ассоциации ревматологов СНГ и 40-летию Института ревматологии РАМН (Москва, 1998), XIV Конгрессе

EULAR (Глазго, 1999), Пленуме Белорусского общества терапевтов «Современные проблемы внутренней медицины» (Гомель, 1999), III Национальном конгрессе ревматологов Украины (Днепропетровск, 2001), Республиканской научно-практической конференции по ревматологии (Минск, 2003), XI Международной научно-практической конференции «Антропология и экология человека в постчернобыльский период» (Минск, 2003), научно-практической конференции, посвященной 40-летию медико-профилактического факультета БГМУ (Минск, 2004), научно-практической конференции преподавателей, аспирантов и студентов факультета естествознания БГПУ (Минск, 2004), Международной конференции по антропологии (Бело-Подляска, 2006), научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (2006, 2007, 2008, 2009), XI съезде терапевтов Республики Беларусь (Минск, 2006), Международной конференции по антропологии (Минск, 2007), VII съезде специалистов лабораторной диагностики РБ (Минск, 2007), областной конференции ревматологов (Витебск, 2008, 2010), Российском съезде ревматологов (Ярославль, 2011), юбилейной конференции, посвященной 90-летию БГМУ (Минск, 2011), Европейском конгрессе ревматологов (Лондон, 2011), XII республиканском съезде терапевтов (Гродно, 2012), Европейском конгрессе ревматологов (Берлин, 2012).

Опубликованность результатов. Основные положения диссертации отражены в 75 научных работах: 3 монографиях, 23 статьях в рецензируемых журналах и сборниках статей, включенных в перечень ВАК РБ для опубликования результатов диссертации, 18 статьях в рецензируемых сборниках материалов съездов и научно-практических конференций, 29 тезисах докладов в сборниках конгрессов, съездов, конференций, проходивших в РБ, странах СНГ и дальнем зарубежье (9 из них опубликованы на английском языке), 2 методических рекомендациях, утвержденных МЗ Республики Беларусь. Общее количество печатных страниц – 916, из них авторских – 452.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 9 глав, включая главы с обоснованием выбора темы диссертации и задач исследования, изложением методов исследования, описанием полученных результатов, заключения, списка использованных источников, приложений. Текстовая часть составляет 200 страниц машинописи. Работа иллюстрирована 153 таблицами и 30 рисунками. Библиография содержит 491 источник, из которых 282 работ на русском языке и 209 – на иностранных языках.

Внедрение результатов работы. Материалы работы применяются для обоснования тактики ведения пациентов с РА, другими СЗСТ и ССА в отделении ревматологии 9-й городской клинической больницы г. Минска, Минском консультационно-диагностическом центре, в лаборатории коллагенозов ЦНИЛ БГМУ, на кафедре поликлинического дела БГМУ. Получено удостоверение на рационализаторское предложение (№ 1669 от 10.08.2009, БГМУ) под наимено-

ванием «Карта динамического наблюдения за пациентом с ревматоидным артритом» и свидетельство Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь (№ 009 от 23.01.2008) о регистрации компьютерной программы «Электронная медицинская карта стационарного больного ревматологического профиля».

Получены акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в БГМУ и МКДЦ – «Карта динамического наблюдения за пациентом с ревматоидным артритом», в 9-й ГКБ – «Способ оценки тяжести и прогнозирования характера (типа) течения РА», «Создание электронного архива больных РЗ в виде сканограмм с целью оптимизации лечебно-диагностического процесса», «Унифицированный бумажный вкладыш в общеклиническую историю болезни для больных ревматологического отделения», «Способ количественной динамической оценки суставного синдрома у больных РА», «Способ определения активности и тяжести процесса у больных РА с использованием комбинированных количественных индексов», «Способ комплементарной терапии больных РА», «Способ оценки эффективности проводимой терапии у больных РА».

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены методические рекомендации: «Лечение и реабилитация больных ревматоидным артритом в амбулаторных условиях» (регистрационный № 179-0012 от 02.04.2001), «Методика клинического исследования суставов при ревматических заболеваниях» (регистрационный № 148-0011 от 16.04.2001).

Практические и теоретические результаты исследования используются в учебном процессе на 2-й кафедре внутренних болезней БГМУ при подготовке студентов, врачей-стажеров, клинических ординаторов и аспирантов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа основана на результатах: 1) анализа архивных материалов лаборатории коллагенозов ЦНИЛ БГМУ и 9-й клинической больницы г. Минска за 35-летний период (1972–2006 гг.); 2) иммуногенетического обследования пациентов с РА, СЗСТ, ССА и лиц контрольных групп (НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РБ); 4) антропометрического и дерматографического обследования пациентов с РА; 5) анализа распространенности РА, пАС, СКВ и СС среди взрослого населения в районе обслуживания 12-й поликлиники г. Минска за 5-летний период (2001–2005 гг.); 6) анализа протоколов вскрытий пациентов с РА за 25-летний период (1981–2005 гг.).

Дизайн исследования: *по цели исследования* – проверка гипотезы о возможности использования менделирующих генетических маркеров и морфофизиологических признаков в качестве эндогенных факторов риска развития РА,

критериев дифференциальной диагностики воспалительных артропатий, предикторов прогноза характера течения РА и неблагоприятных лекарственных реакций; *по наличию вмешательства* – пассивное исследование в форме ретроспективной оценки течения и исходов РА, переносимости лекарственной терапии НПВП, ГКС и МДП; *по соотношению времени сбора данных и формирования выборок* – сочетание двух видов клинических исследований – исторического динамического когортного и «случай-контроль».

Для решения поставленных в работе задач в исследование были включены нозологические формы, указанные в таблице 1. В электронном архиве собраны сведения о первичных и повторных наблюдениях пациентов в РЦР – всего около 4500 учетных записей.

Таблица 1 – Распределение пациентов по нозологическим формам

Нозологическая единица	Женщины, ♀	Мужчины, ♂	Всего	♀ : ♂
Ревматоидный артрит	482	108	590	4 : 1
Системная красная волчанка	222	25	247	9 : 1
Системный склероз	81	21	102	3 : 1
Синдром Шарпа	25	3	28	8 : 1
Болезнь Шегрена	11	0	11	13 : 1
Реактивные артриты	82	146	228	1 : 2
Анкилозирующий спондилит	6	96	102	1 : 16
Псориатическая артропатия	13	16	29	1 : 1
Всего	922	415	1337	2 : 1

Диагноз достоверного РА, у пациентов, наблюдавшихся до 1990 года, устанавливали в соответствии с 8 первыми критериями Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1958 года (M.W. Ropes et al., 1958), а в последующие годы – в соответствии с классификационными диагностическими критериями АРА 1987 года (F.C. Arnett et al., 1987) либо с аналогичными критериями для популяционных и семейных исследований (A.J. MacGregor, 1995). Для диагностики других ревматических заболеваний использовали общепринятые критерии СКВ (E.M. Tan et al., 1982), СС (Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis, 1980); синдрома Шегрена (R.I. Fox et al., 1986), синдрома Шарпа (В.А. Насонова, 1997), серонегативных спондилоартропатий (B. Amor et al., 1990), реактивного артрита (R.F. Willkens et al., 1981), первичного анкилозирующего спондилита и псориатической артропатии (J.M. Moll, V. Wright, 1973).

С целью формулировки развернутого клинического диагноза у пациентов с РА, СЗСТ и ССА исследовали общепринятые лабораторные и биохимические параметры. Иммунологические исследования включали: ревматоидный фактор (РФ) в реакции Ваалера–Роуза и латекс-тесте (ЛТ), уровень сывороточного комплемента (СН₅₀), ЛЕ-клетки, антитела к нативной ДНК в реакции Фарра.

Из специальных инструментальных методов диагностики использовали: рентгенографию кистей, стоп, крупных периферических суставов, позвоночни-

ка, крестцово-подвздошных сочленений. У пациентов с ССА дополнительно проводили иммунологическое и микробиологическое обследование для выявления урогенитальных и кишечных триггеров болезни.

Группировку пациентов по возрасту проводили по схеме возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР, 1965 (В.В. Бунак, 1965; Л.И. Тегако, Е. Кметинский, 2004).

Клинические варианты РА. Серопозитивный РА устанавливали при титре РФ в реакции Ваалера–Роуза $\geq 1:32$ (высокий уровень $\geq 1:512$), в латекс-тесте $\geq 1:40$ (высокий уровень $\geq 1:640$). Констатацию серонегативного РА проводили согласно критериям S. de Sèze (1969). Внесуставные проявления РА диагностировали путем исключения других причин, способных вызвать аналогичную клиническую симптоматику. Системные проявления РА группировали следующим образом: 1) категория А или «малые» (легкие и умеренно тяжелые); 2) категория Б или «большие» (тяжелые и критические). Активность процесса оценивали по методу W. Otto et al. (1977). Рентгенологическую стадию РА определяли по классификации O. Steinbrocker et al. (1949) с модификацией II стадии на IIa (без эрозий) и IIб (с единичными эрозиями – до 5). Различали 4 функциональных класса РА (ФК₁₋₄) по M.C. Hochberg et al. (1992).

Для оценки тяжести и характера течения РА использована система количественного определения показателя тяжести (ПТ) и индекса прогрессирования показателя тяжести (ИППТ) РА (Г.П. Матвейков, В.Е. Ягур, 1985; Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур, 2011). Дополнительно определяли: показатель повреждения РА по модифицированному способу Д.Е. Каратеева (2003) и индекс его прогрессирования (Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур, 2011), индекс тяжести хронической патологии университета DUKE (G.R. Parkerson, 1993), индекс снижения функциональных резервов организма по пяти системам (В.Е. Ягур, 2009).

Методы исследования генетических маркеров. Группы крови по системам АВ0, Rhesus (Rh₀), MN, P (P₁), Lewis определяли с помощью стандартных геагглютинирующих антисывороток. Определение фенотипов гаптоглобина проводили с помощью вертикального диск-электрофореза в полиакриламидном геле. Идентификацию специфичностей локусов А, В, С I класса системы HLA проводили в стандартном двухступенчатом комплементзависимом микролимфоцитотоксическом тесте (P.I. Terasaki, J.D. McClelland, 1964). Для определения специфичностей локусов DR и DQ II класса системы HLA использовали пролонгированный вариант микролимфоцитотоксического теста. По локусу А с учетом сплитов типировано 16 специфичностей, В – 32, С – 9, DR – 14, DQ – 7.

Антропометрические методы исследования. Измерения и балловая оценка морфологических признаков выполнены в соответствии с методикой отдела антропологии и экологии Института истории АН РБ (В.В. Бунак, 1941;

И.И. Саливон и соавт., 1976). *Соматотипирование* пациентов с РА проводили с помощью способа, предложенного И.И. Саливон (2005). У женщин и мужчин различали 7 соматотипов: астенизированный лептосомный (АстЛ), лептосомный (Л), мезолептосомный (МЛ), мезосомный (М), мезогиперсомный (МГ), гиперсомный (Г) и адипозный гиперсомный (АдГ). В качестве контрольных групп были использованы исходные антропометрические данные обследования 1238 белорусов (639 женщин, 599 мужчин в возрасте от 19 до 74 лет). *Трофологический статус* (ТС) определяли антропометрическим методом, который включал измерение 23 соматометрических признаков, вычисление массоростовых индексов, должной массы тела, дефицита или избытка массы тела, жирового, мышечного и костного компонентов массы тела по формулам J. Matiegka (Э.Г. Мартиросов, 1982). *Морфофизиологические признаки*. Кефалометрические параметры, указатели и индексы; описательные и измерительные признаки ушной раковины, цвет волос, цвет глаз, оволошенность средних фаланг на руках, тест лингвальной тубуляризации, признаки латеральности исследовали по общепринятым методикам (В.В. Бунак, 1941; Н.Н. Брагина, 1988; Л.И. Тегакко, И.И. Саливон, 1989). Вкусовую чувствительность к фенилтиокарбамиду (ФТК) определяли по методике Ю.Т. Рычкова (1973). Цветощущение оценивали по полихроматическим таблицам Е.Б. Рабкина (1965). *Дерматоглифические признаки*. Снятие отпечатков пальцев и ладоней проводилось методом типографской краски. Дерматоглифический анализ осуществляли по классической методике Камминса и Мидло, в модификации Т.Д. Гладковой (1966). На пальцах идентифицировали: дуги простые (А) и шатровые (At); петли (L) – радиальные (R) и ульнарные (U), завитки и двойные петли (W, 2L). Использовали сквозную нумерацию пальцев справа-налево (П₁-П₁₀). Определяли пальцевой гребневой счет на правой, левой руках и суммарный (ПГС₁₋₅, ПГС₆₋₁₀ и суммарный (ПГС₁₋₁₀), дельтовый индекс (ДИ), симметричность пальцевых узоров. На ладонях идентифицировали: пальцевые трирадиусы (a, b, c, d), окончание главных ладонных линий (A, B, C, D), индекс главных ладонных линий Камминса (ИГЛЛ_К), плотность и ширину гребней (ПГ_{ab}), наличие осевого трирадиуса (t) и величину угла atd, истинные узоры (ИУ) на тенар (Т), гипотенар (ГТ), I–IV межпальцевых подушечках (МП₁₋₄), типы флексорных борозд ладоней. В качестве популяционного контроля были использованы данные исследования пальцевой и ладонной дерматоглифики у белорусов (И.И. Саливон и соавт., 1976).

Методы решения генетико-диагностических задач. Использованы три метода: генеалогический, модельный и популяционно-статистический. Генеалогический метод включал 2 этапа: составление родословных схем и клинико-генеалогический анализ (Л.И. Беневоленская и соавт., 1989). Определение рекуррентного риска в рамках мультифакториальной пороговой модели осуществляли по Ch. Smith (1971). Проверку гипотезы о мультифакториальной

природе РА проводили с помощью квазиальтернативной модели, разработанной D.S. Falconer (1965). Популяционно-статистический метод состоял в оценке частот антигенов, генов, фенотипов и гаплотипов в соответствии с имеющимися в литературе рекомендациями (R. Waßmuth, 1995; А.Л. Бондаренко, 1999).

Для оценки распространенности РА была использована электронная база данных 12-й поликлиники г. Минска по обращаемости взрослого населения за медицинской помощью за 5 лет (2001–2005). Преваленс РА, СКВ, СС, АС определяли с помощью показателя «кумулятивный преваленс по обращаемости» за указанный период (В.Е. Ягур и соавт., 2009). Для изучения общей и больничной смертности, летальности при РА использовали электронную базу данных 12-й поликлиники г. Минска за 5 лет (2001–2005) и архив аутопсий МГКПБ за 25-летний период – 1981–2005 гг. (В.Е. Ягур и соавт., 2008 и 2009).

Статистический анализ данных проводили в программах «MS Excel» и «Statistica 6.0». Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, результаты представлены в виде параметров распределения: среднего значения (M), среднего квадратического отклонения (SD), доверительного интервала (CI₉₅). Для признаков, которые не подчинялись закону нормального распределения, данные представлены в виде медианы, минимума-максимума, интерквартильного интервала (Me, Min-Max, LQ₂₅-UQ₇₅). Дисперсионный анализ (ANOVA) использован для сравнения средних значений в двух и более группах. Взаимосвязь между признаками оценивали с помощью коэффициентов корреляции непараметрической статистики: Спирмена (R_S) и гамма (R_G), выбор которых был обусловлен характером переменных (А.А. Халафян, 2008). При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест), двух зависимых групп по одному признаку – критерий Вилкоксона (W-тест). Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применяли точный метод Фишера (ТМФ) или критерий Пирсона с коррекцией по F. Yates (χ^2_{Yates}). С целью ликвидации проблемы множественных сравнений использован скорректированный уровень значимости различий – p_{cor} (О.Ю. Реброва, 2003). Анализ времени до наступления исхода (анализ выживаемости) проводили по методу множительных оценок Каплана–Мейера (А.А. Халафян, 2008). Для оценки точности диагностических (прогностических) тестов в исследованиях «случай–контроль» вычисляли: чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность теста (Accuracy), отношение правдоподобия положительного (LR⁺) и отрицательного (LR⁻) тестов, диагностическое или прогностическое отношение шансов (dOR или pOR) (Р. Флетчер, 1998; О.Ю. Реброва, 2003; В.В. Власов, 2004). Учитывали 4 уровня значимости LR⁺ и LR⁻ (R. Jaeschke, 1994). Посттестовую вероятность (P_{post}) диагностической гипотезы вычисляли по формуле, основанной на теореме Байеса (M. Rudwaleit, 2006). В когортных исследованиях определяли диагностическую (прогностическую)

информативность диапазонов признаков с помощью модифицированной информационной меры Jeffreus–Kulback (J), проводили распознавание альтернативных состояний на основании полной формулы Байеса и неоднородной последовательной процедуры (Е.В. Гублер, 1978).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический полиморфизм, распространенность, исходы РА. Средний возраст пациентов и показатели вариации этого параметра на момент включения в исследование (H_1) указаны таблице 2.

Таблица 2 – Возраст пациентов с РА на момент H_1

Пол	Mean	SD	CI ₉₅	min	max	LQ ₂₅	UQ ₇₅	Me
♀	44,4	13,1	43,3–45,5	16,7	76,7	34,0	53,7	44,4
♂	44,2	11,2	41,2–45,5	17,5	72,2	36,0	51,0	43,2
♀ + ♂	44,4	12,7	43,1–45,2	16,7	76,7	34,8	53,3	44,2

В исследование включали пациентов, заболевших в возрасте ≥ 16 лет: минимальный возраст начала болезни был 16,3 года, а максимальный – 75,7 года: $M (SD)=40,5 (12,7)$; $Me=39,9$. У половины пациентов заболевание развилось в возрасте от 30 до 50 лет ($LQ_{25}=30,0$; $UQ_{75}=49,2$). Распределение наблюдавшихся пациентов по периоду начала заболевания представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов с РА по периоду начала ($ПН_{1-4}$) болезни

Возрастной период, лет	Женщины (♀)		Возрастной период, лет	Мужчины (♂)		♀ + ♂	
	n	%		n	%	n	%
16–20 ($ПН_1$)	35	7,3	17–21 ($ПН_1$)	3	2,8	38	6,4
21–35 ($ПН_2$)	162	33,6	22–35 ($ПН_2$)	30	27,8	192	32,6
36–55 ($ПН_3$)	227	47,1	36–60 ($ПН_3$)	67	62,0	294	49,8
56–74 ($ПН_4$)	58	12,0	61–74 ($ПН_4$)	8	7,4	66	11,2
Всего	482	100,0	Всего	108	100,0	590	100,0

Длительность заболевания до полугода на момент первичного обследования констатирована у 149 пациентов (109 женщин и 40 мужчин), а до года – у 302 пациентов (233 женщины и 69 мужчин). Около 90% пациентов с РА заболели в трудоспособном возрасте, что подчеркивает социальную значимость заболевания. Более чем у половины (53,3%) пациентов триггерный фактор заболевания выявлен не был, у четверти пациентов в качестве триггера фигурировали различного рода инфекции, за исключением урогенитальных и кишечных, а у остальных – гормональные и неинфекционные внешнесредовые факторы.

Хроническое начало заболевания в виде полиартрита со стойким симметричным поражением мелких суставов кистей, стоп и утренней скованностью отмечено у половины пациентов (50,6%). Внесуставные проявления в дебюте болезни встречались редко (5,6%). Максимальная частота серонегативного РА

отмечена при длительности болезни до 1 года (37,4%). Наибольшая частота встречаемости серопозитивного РА (80,4%) и высокого уровня РФ (10,0%) выявлены при позднем начале РА – для женщин ≥ 56 лет, для мужчин ≥ 61 года. По мере увеличения длительности РА уменьшается частота встречаемости высокой степени активности болезни. Несмотря на это выраженность деструктивных нарушений в суставах и функциональный класс РА неуклонно нарастают. При длительности болезни около 10 лет приблизительно 60% пациентов имели группу инвалидности и 50% – 1 и 2 группу инвалидности. В интервале длительности болезни от 18 до 25 лет ($Me=20,8$ года) 1 и 2 группа инвалидности была установлена у 70% пациентов. Очаги хронической инфекции были выявлены у 59,2% женщин и у 46,7% мужчин. Практически 2/3 (63,1%) пациентов имели сопутствующие хронические заболевания. Чаще всего встречались болезни органов пищеварения (34,9%), болезни системы кровообращения (34,2%) и болезни нервной системы (23,9%). По данным углубленного патологоанатомического анализа протоколов вскрытий 37 пациентов с РА, умерших в стационарах г. Минска с 2001 по 2005 гг., болезни органов пищеварения в различных сочетаниях были обнаружены у всех пациентов. При наличии глюкокортикоидной зависимости (ГКС₃) смертельные осложнения на почве язвы ЖКТ (перитонит, фатальное кровотечение) встречались приблизительно в 6 раз чаще, чем у пациентов без ГКС₃. По данным аутопсий атеросклероз также является весьма частой патологией (92%). Множественные атеросклеротические бляшки в аорте и коронарных сосудах были обнаружены у половины умерших. Патология почек была выявлена у 21 умершего, причем у 11 из них гистологически констатирован вторичный амилоидоз (ВА) почек. Средний возраст умерших с РА и ВА почек составил 59,6 года, что существенно ниже, чем у пациентов без патологии почек – 72,3 года ($p < 0,05$).

Инцидент РА среди взрослого городского населения белорусской популяции в 2001–2005 гг. составил в среднем 0,01% (CI_{95} 0,009–0,012%), а превалент РА – 0,46% (0,40–0,52%); превалент РА среди женщин без учета возраста – 0,71% (0,61–0,81%), среди мужчин – 0,17% (0,12–0,23%); дифференцированный по полу и возрасту превалент РА: женщины до 36 лет – 0,21% (0,13–0,31%), от 36 до 56 лет – 0,46% (0,34–0,61%), старше 56 лет – 1,80% (1,52–2,14%); мужчины до 36 лет – 0,07% (0,03–0,14%), от 36 лет до 61 года – 0,09% (0,04–0,17%), старше 61 года – 0,55% (0,37–0,62%). Превалент СКВ составил 0,031%, СС – 0,029%, АС – 0,021% (среди мужчин – 0,034%, среди женщин – 0,011%).

Средняя годовая смертность пациентов с РА среди взрослых в г. Минске в 2001–2005 гг. составила 0,003%, а средняя годовая летальность при РА за этот же период времени – 0,60%. Средняя продолжительность жизни пациентов с РА, по материалам 171 аутопсии за период с 1981 по 2005 гг., увеличилась на 10 лет – с 55,6 до 66,0 лет в общей группе пациентов ($p_{2-t}=0,0036$). Такое увели-

чение длительности жизни характерно как для женщин (с 56,6 до 66,7 лет), так и для мужчин (с 52,7 до 62,3 лет).

Медиана выживаемости в общей группе пациентов с РА составила 69,1 года. Вероятность дожития до возраста 50 лет превышает 95%, до 60 лет – 85%, до 70 лет – около 50%. Продолжительность жизни пациентов с РА уменьшалась на 5–8 лет в случае начала заболевания до 36 лет, при выходе на ИППТ > 1, развитии СШ, ревматоидного васкулита (РВ), ВА, ГКС₃.

Генеалогический анализ. Изучены родословные 135 пациентов с РА. Установлена частота встречаемости повторных случаев определенного РА среди их родственников I степени родства, общее число которых составило 695 человек (таблицы 4 и 5): родители 187 (женщины 105, мужчины 82), сибсы 349 (187 и 162), дети 159 (79 и 80).

Таблица 4 – Частота РА среди родственников I степени родства и в контрольной группе (12 поликлиника г. Минска)

Группа	Мужчины (♂)			Женщины (♀)			♂ + ♀		
	N	пациенты		N	пациенты		N	пациенты	
		n	%		n	%		n	%
Родственники	324	3	0,93	371	13	3,50	695	16	2,30
Контроль	23509	39	0,17	27835	196	0,70	51344	235	0,46

Таблица 5 – Частота вторичных случаев РА среди родственников I степени родства пробандов с РА

Группа	Мужчины (♂)			Женщины (♀)			♂ + ♀		
	N	пациенты		N	пациенты		N	пациенты	
		n	%		n	%		n	%
Родители	82	0	0,00	105	8	7,62	187	8	4,23
Дети ¹	80	1	1,25	79	0	0,00	159	1	0,63
Сибсы	162	2	1,23	187	5	2,67	349	7	2,00
Всего	324	3	0,93	371	13	3,50	695	16	2,30

Примечание – ¹ – дети пробандов, первичные данные, т. е. без коррекции на возраст.

Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии семейных агрегаций РА в белорусской популяции, однако «семейный» РА довольно редкое явление – он был констатирован лишь в 14 семьях из 135, т. е. в каждой 10 из обследованных семей.

Частота повторных случаев РА среди родственников пробандов I степени родства выше, чем в контрольной группе в 5 раз (индекс Пенроуза; ϕ -критерий Фишера, $t=4,16$, $p<0,001$). Среди родственников мужского пола частота РА была выше, чем в контрольной группе мужчин в 5,5 раза, а среди родственников женского пола – в 5 раз. Отчетливый половой диморфизм по РА характерен не только для группы пробандов (ж : м = 3,7), но и для родственников пробандов I степени родства (ж : м = 3,8).

Наследственная предрасположенность к РА для двух вариантов брака родителей пробанда («больной + здоровый» и «здоровый + здоровый») не удовлетворяет моногенным аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам наследования. Полученная нами с помощью аппроксимации тетрагориического коэффициента связи оценка коэффициента наследуемости ($h^2=45\%$, $p<0,001$) указывает на существенный вклад генетической компоненты в формирование клинического фенотипа «ревматоидный артрит».

По ряду клинических характеристик, подтвержденных в нашем исследовании, РА можно отнести к мультифакториальным заболеваниям: 1) распространенность болезни среди родственников пробандов первой степени родства существенно превышает его частоту в популяции – индекс Пенроуза равен 5; 2) отчетливый половой диморфизм по заболеваемости как при спорадическом, так и при семейном варианте болезни (чаще болеют женщины); 3) выраженный клинический полиморфизм заболевания; 4) более тяжелое течение болезни у пробанда при наличии повторных случаев РА и других СЗСТ у родственников I степени родства.

Оценку рекуррентного риска в рамках мультифакториальной пороговой модели D.S. Falconer проводили по таблице Ch. Smith (1971) с учетом преваленса РА в белорусской популяции (0,46%) и коэффициента наследуемости (45%). Полученные результаты для семей с непораженными по РА родителями (healthy parents – P_H+P_H), одним пораженным (sick parent – P_S) и одним непораженным родителем (P_S+P_H), двумя пораженными родителями (P_S+P_S), а также с различными сочетаниями здоровых и пораженных РА sibсов, представлены в таблице 6, в которой учтены только «ядерные» семьи и sibства (sibship) размерами от 0 до 4 детей. Здоровые или пораженные сестры/братья (sibs) обозначены в таблице SB_H и SB_S .

Таблица 6 – Рекуррентный риск РА (в %) для sibсов в ядерных семьях

SB_H, n	$P_H + P_H$			$P_H + P_S$			$P_S + P_S$		
	SB_S, n			SB_S, n			SB_S, n		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2
0	0,5	4,3	8,0	4,9	9,0	13,9	13,7	18,9	24,0
1	0,5	4,0	7,5	4,5	8,3	12,9	12,6	17,6	22,3
2	0,5	3,7	7,1	4,2	7,8	12,1	11,8	16,4	20,9

Рекуррентный риск РА для семьи с одним пораженным родителем составляет 4,9% для первого ребенка, что выше популяционного риска в 10,7 раза.

РА сквозь призму клинической антропологии. Антропометрическое обследование и соматотипирование проведено у 140 пациентов с РА: 110 женщин в возрасте от 17,3 до 76,7 лет – 45,4 (11,7) года; 30 мужчин в возрасте от 22,9 до 67,7 лет – 44,4 (11,0) года (таблица 7).

Таблица 7 – Соматотипы у пациентов с РА и в контрольных группах

Соматотип	Сумма баллов	РА, n=140				Контроль			
		♀, n=110		♂, n=30		♀, n=639		♂, n=611	
		n	%	n	%	n	%	n	%
АстЛ	<-4	4	3,6	0	0,0	33	5,2	29	4,7
Л	-3, -4	2	1,8	4	13,3	60	9,4	39	6,4
МЛ	-1, -2	10	9,1	3	10,0	126	19,7	131	21,4
М	0	11	10,0	2	6,7	184	28,8	198	32,4
МГ	1, 2	25	22,7	7	23,3	106	16,6	118	19,3
Г	3, 4	27	24,5	5	16,7	56	8,8	51	8,3
АдГ	>4	31	28,2	9	30,0	74	11,6	45	7,4

У женщин с РА реже, чем у женщин контроля, встречалась лептосомная конституция (АстЛ+Л), и значительно чаще – гиперсомная конституция (Г+АдГ). Статистические различия этих двух эмпирических рядов при $n_1 \neq n_2$ высоко значимы ($\chi^2=67,1$, $df=6$, $p<0,0001$). Операционные характеристики признака «гиперсомная конституция» для женщин: OR=4,4 (CI₉₅ 2,9–8,6), Se=31,0%, Sp=91,0%, Accuracy=75,7%, LR⁺=3,3 (2,4–4,6), LR⁻=0,76 (0,70–0,83). У мужчин с РА сравнительно с мужчинами контроля были аналогичные различия ($n_1 \neq n_2$, $\chi^2=31,2$, $df=6$, $p<0,0001$). Операционные характеристики признака «гиперсомная конституция» для мужчин: OR=4,7 (2,2–9,8), Se=12,7%, Sp=97,0%, LR⁺=4,2 (2,1–8,5), LR⁻=0,80 (0,85–0,95).

У лептосомных пациентов сравнительно с пациентами с другими конституциями преобладали случаи РА с наличием триггерных факторов (инфекции, переохлаждение) – 88,9% и 47,3% (ТМФ, $p_{2-t}=0,0331$), с началом заболевания по типу «реактивного артрита» – 50,0% и 15,5% (ТМФ, $p_{2-t}=0,0095$), с более высоким уровнем ИППТ (Тьюки-тест, $p<0,05$). Результаты оценки *трофологического статуса* представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 – Антропометрические параметры ТС у мужчин с РА

Параметр	РА (n=30)		Контроль (n=37)		p ¹
	Mean	± SEM	Mean	± SEM	
Возраст, лет	44,5	2,0	43,5	1,3	ns ²
Масса тела, кг	73,7	2,1	77,1	1,8	ns
Длина тела, см	170,9	1,0	172,1	0,7	ns
ОМЖТ ³ , кг	14,9	1,3	13,3	1,3	ns
ММТ ⁴ , кг	26,9	0,7	33,2	0,6	<0,01
МКТ ⁵ , кг	12,3	0,2	12,4	0,3	ns
ТМТ ⁶ , кг	58,8	1,1	63,8	1,4	<0,05
ИК ⁷ , кг/см ²	25,2	0,6	26,0	0,6	ns

Примечание – ¹ – статистическая значимость различий; ² – no significant; ³ – ОМЖТ, общая масса жировой ткани; ⁴ – ММТ, масса мышечной ткани; ⁵ – МКТ, масса костной ткани; ⁶ – ТМТ, тощая масса тела; ⁷ – ИК, индекс Кетле.

Таблица 9 – Антропометрические параметры ТС у женщин с РА

Параметр	РА (n=30)		Контроль (n=61)		p ¹
	Mean	± SEM	Mean	± SEM	
Возраст, лет	43,4	1,6	42,8	1,3	ns ²
Масса тела, кг	68,7	1,7	73,3	1,6	<0,1
Длина тела, см	160,4	0,9	159,1	0,6	ns
ОМЖТ ³ , кг	26,5	1,2	23,8	1,2	<0,1
ММТ ⁴ , кг	25,2	0,6	27,3	0,5	<0,05
МКТ ⁵ , кг	10,0	0,2	9,5	0,2	ns
ТМТ ⁶ , кг	45,1	0,5	49,5	0,6	<0,01
ИК ⁷ , кг/см ²	26,7	0,7	29,0	0,7	<0,05

Примечание – ¹⁻⁷ – значения аббревиатур см. в табл. 7.

Наиболее отчетливые различия установлены в снижении ММТ и ТМТ. У значительной части мужчин с РА ТМТ снижена в основном за счет амиотрофии, а у женщин – из-за менее выраженной амиотрофии и нарастания ОЖМТ.

Три антропометрических параметра прямого измерения из 12 высоко коррелировали с ММТ: окружность мышц бедра – ОМБ (R=0,79, p<0,01), окружность мышц предплечья – ОМПр (R=0,71, p<0,01) и окружность мышц плеча – ОМП (R=0,70, p<0,01). Максимальная корреляция получена для усредненной суммы четырех обхватов – плеча, предплечья, бедра и голени (R=0,82, p<0,01). Получены уравнения регрессии для определения ММТ отдельно у мужчин и женщин по усредненной сумме четырех обхватов (В.Е. Ягур, 2006).

Пальцевая дерматоглифика была выполнена у 153 пациентов с РА: 123 женщин и 30 мужчин. Частота носительства типов узоров по И.С. Гусевой (1986) – из 8 фенотипов у пациентов с РА реже, чем в контроле, встречался фенотип «ALW₁₋₁₀»: pOR=0,50, LR⁺=0,57, LR⁻=1,13 (ТМФ, p_{кор}=0,0456). У женщин с РА также реже (69,9%), чем в контроле (82,2%), встречался признак «симметричность по узорам на четвертых пальцах» (ТМФ, p_{кор}=0,0095).

Ладонная дерматоглифика была выполнена у 122 пациентов с РА: 95 женщин и 27 мужчин. У пациентов с РА выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости признака «окончание главной ладонной линии А в полях 5'+5''»: pOR=1,8, LR⁺=1,7, LR⁻=0,93 (ТМФ, p_{2-t}=0,0025). Также установлено статистически значимое снижение частоты встречаемости признака «окончание главной ладонной линии А в полях 3+4»: pOR=0,51, LR⁺=0,54, LR⁻=-1,1 (ТМФ, p_{2-t}=0,0004). Выявлены многочисленные позитивные и негативные ассоциации параметров дерматоглифики с ИППТ.

Морфофизиологические признаки исследованы у 140 пациентов с РА (110 женщин, 30 мужчин). Признак «отсутствие вкусовой чувствительности к ФТК» (ФТК₀) встречался в 2 раза реже среди пациентов с РА, чем в контрольной группе – 10,7% и 22,1% соответственно (ТМФ, p_{2-t}=0,0057). Операционные характеристики теста следующие: OR=0,43, LR⁺=0,49, LR⁻=1,15. Начало забо-

левания до 36 лет отмечено у 5,9% пациентов с черным цветом волос и у 38,2% пациентов со светлорусым цветом волос (ТМФ, $p_{2-t}=0,0266$). У женщин с РА реже (24,6%), чем в контроле (41,6%) встречался светлый тип окраски радужины ($\chi^2=11,8$, $p=0,0006$): OR=0,46, $LR^+=0,48$, $LR^-=1,04$. Серонегативность была отмечена в 16,9% наблюдений пациентов с темным цветом глаз и у 29,6% наблюдений пациентом с иными фенотипами суммарно (ТМФ, $p_{2-t}=0,0178$). Среди мужчин с РА были обнаружены 3 аномальных трихромата типа С (10,0%), среди женщин – 4 аномальных трихромата типа С (3,1%); в контроле 12,9% и 2,8% соответственно (А.И. Микулич и соавт., 1976). Положительный тест лингвальной тубуляризации (ТЛТ) отмечен у 54,3% пациентов с РА. По данным литературы, 50–65% здоровых лиц выполняют этот тест (N.G. Martin, 1975). Фенотип ТЛТ⁻ был ассоциирован с тяжелыми внесуставными проявлениями (ТМФ, $p_{2-t}=0,0004$, RR=2,4), ИППП>+1 (ТМФ, $p_{2-t}=0,0288$, RR=1,4), ИППТ>+1 (ТМФ, $p_{2-t}=0,0126$, RR=1,3). У женщин с РА реже (10,9%), чем в контроле (37,6%) встречался фенотип «оволошенность средних фаланг 2–5 пальцев рук» ($\chi^2=30,7$, $p<0,0001$): OR=0,20, $LR^+=0,22$, $LR^-=1,08$. Признаки функциональной асимметрии (тест Розенбаха, самоопределение «правша, левша», «переплетение пальцев», «поза Наполеона») не были ассоциированы с клиническими вариантами РА. Распределение трех вариантов ушной раковины (свободная мочка, неполное и полное приращение мочки уха) у пациентов с РА значительно отличалось от контрольной группы белорусов (А.И. Микулич и соавт., 1976): 10,0%, 67,9%, 22,1% и 12,4%, 33,5%, 54,1% соответственно. Прогностическая информативность признака «степень приращения мочки уха» для определения риска развития РА оказалась весьма высокой – $J(x_i)=2,27$.

Менделирующие генетические маркеры у пациентов с РА. Эритроцитарные антигены по системам АВ0 и Rhesus исследованы у 319 пациентов с РА (262 женщины, 57 мужчин), по системам MN и P – у 87 (75 и 12), Lewis – у 38 (33 и 5), фенотипы гаптоглобина – у 198 (160 и 38), лейкоцитарные антигены по локусам А, В, С – у 305 (260 и 45), по локусам DR и DQ – у 75 (65 и 10).

Статистически значимые различия в распределении групп крови по системам АВ0, Rhesus, MN и P между пациентами с РА и соответствующими контрольными группами не были выявлены. По другим иммуногенетическим маркерным системам выявлено по 3 одномерных маркера восприимчивости и устойчивости к РА в белорусской популяции (таблица 10).

В таблице 11 суммированы данные по двумерным генетическим маркерам предрасположения к РА, в таблице 12 – данные по двумерным генетическим маркерам резистентности к РА. Также выявлены 2 трехмерных фенотипа – $A1^+/B8^+/C3^+$ (OR=20,3; $\chi^2=7,2$, $p=0,0070$) и $A2^+/B5^+/C2^+$ (OR=10,8; $\chi^2=8,3$, $p=0,0040$), которые можно рассматривать в качестве маркеров предрасположе-

ния к РА. Кроме того, обнаружен один трехмерный «протективный» фенотип – A9⁺/B12⁺/C4⁺ (OR=-5,1; $\chi^2=4,8$, p=0,0280).

Таблица 10 – Одномерные генетические маркеры восприимчивости и устойчивости к РА

Маркер	РА		Контроль		OR	LR ⁺	LR ⁻	p _{2-t} ¹
	n	%	n	%				
Le (a ⁺ b ⁻)	10	26,3	156	10,0	3,2	3,1	0,96	0,0035
HLA-DR4	34	45,3	21	19,8	3,4	1,9	0,57	0,0003
Hр ₂₋₂	91	46,0	125	32,1	1,8	1,5	0,81	0,0011
HLA-C6	6	5,5	73	23,7	-5,2	-4,0	1,3	<0,0001
HLA-A19	19	6,2	66	21,4	-4,7	-2,7	1,8	<0,0001
HLA-DR7	8	10,7	34	32,1	-4,0	-2,5	1,6	0,0011

Примечание – ¹ – p_{2-t}, двусторонний тест, точный метод Фишера.

Таблица 11 – Двумерные генетические маркеры предрасположения к РА

Фенотип	Пациенты		Контроль		OR	LR ⁺	LR ⁻	p _{2-t} ¹
	n	%	N	%				
A(II) ⁺ /C3 ⁺	7	17,9	5	1,6	13,3	6,1	0,46	<0,0001
B(III) ⁺ /C3 ⁺	4	10,3	3	1,0	11,6	5,6	0,48	0,0038
Rh ₀ ⁻ /C3 ⁺	5	12,8	4	1,3	11,2	5,5	0,49	0,0013
Rh ₀ ⁺ /C3 ⁺	10	25,6	14	4,5	7,2	4,6	0,64	0,0001
0(I) ⁺ /C5 ⁺	3	7,7	5	1,6	5,1	3,5	0,70	0,0494
B(III) ⁺ /C5 ⁺	3	7,7	5	1,6	5,1	3,5	0,70	0,0494
B5 ⁺ /C2 ⁺	5	4,6	1	0,3	14,8	3,3	0,22	0,0054
B5 ⁺ /C5 ⁺	4	3,7	1	0,3	11,7	3,1	0,27	0,0178
B8 ⁺ /C3 ⁺	5	4,6	2	0,6	7,3	2,8	0,38	0,0149
0(I) ⁺ /B5 ⁺	19	12,3	10	3,2	4,2	2,1	0,50	0,0003
A2 ⁺ /C2 ⁺	10	9,2	9	2,9	3,5	2,1	0,63	0,0130

Примечание – ¹ – p_{2-t}, двусторонний тест, точный метод Фишера.

Таблица 12 – Двумерные генетические маркеры резистентности к РА

Фенотип	РА		Контроль		OR	LR ⁺	LR ⁻	p _{2-t} ¹
	n	%	n	%				
Rh ₀ ⁺ /C6 ⁺	1	4,9	65	21,1	-10,2	-8,9	1,1	0,0042
A19 ⁺ /B7 ⁺	1	0,3	15	4,9	-15,6	-8,1	1,9	0,0004
B17 ⁺ /C6 ⁺	1	0,9	25	8,1	-9,5	-7,2	1,3	0,0093
B(III) ⁺ /A9 ⁺	1	0,7	16	5,2	-8,3	-5,9	1,4	0,0157
A19 ⁺ /B14 ⁺	1	0,3	10	3,2	-10,2	-5,6	1,8	0,0110
0(I) ⁺ /A19 ⁺	2	1,3	18	5,8	-4,7	-3,5	1,4	0,0271
Rh ₀ ⁺ /A19 ⁺	7	4,5	54	17,5	-4,5	-3,2	1,4	0,0001
A9 ⁺ /B12 ⁺	7	2,3	29	9,4	-4,4	-2,7	1,7	0,0002

Примечание – ¹ – p_{2-t}, двусторонний тест, точный метод Фишера.

В качестве генетических предикторов неблагоприятного течения РА можно рассматривать группу крови P₁⁻, фенотипы DR9⁺, DR10⁺ и B8⁺/B18⁺. Наличие у пациента фенотипа HLA-DR6⁺, напротив, препятствует неблагоприятному течению РА. Максимальной прогностической ценностью для предсказания не-

благоприятного течения РА обладает однолокусное сочетание антигенов В8/В18 – $J(x_i)=2,74$, далее следуют антигены DR10 – $J(x_i)=1,82$ и DR9 – $J(x_i)=1,09$, группа крови P_1 – $J(x_i)=0,55$.

Дифференциальный диагноз РА. Проанализированы различия в распределениях специфичностей локусов А, В, С, DR, DQ при РА и основных ССА (пАС, ПсА, РеА). Установлены генетические маркеры восприимчивости и устойчивости к пАС в белорусской популяции. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении пАС и РА обладают специфичности А2 (dOR=2,6), В27 (197,8), С2 (36,6) и С7 (0,05), фенотипы В27⁺/В35⁺ (16,8), В27⁺/В40⁺ (20,9) и С2⁺/С_{Blank} (8,7).

Выявлены генетические маркеры восприимчивости и устойчивости к РеА в белорусской популяции. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении РеА_П и РА обладают специфичности В27 (dOR=6,9), DR1 (3,7), DR4 (0,25), DR6 (4,2), DQ1 (4,4) и DQ3 (0,27), фенотипы А2⁺/В27⁺ (5,5), А9⁺/В27⁺ (7,0), В5⁺/В27⁺ (7,5), В7⁺/В27⁺ (5,5), В27⁺/В40⁺ (7,2), В27⁺/С2⁺ (5,7), В27⁺/С7⁺ (21,6), DR6⁺/DQ1⁺ (4,0) и DQ1⁺/DQ_{Blank} (5,5). Найдены клинические маркеры (пол, период начала и триггер болезни), позволяющие изменить посттестовую вероятность РеА_П и РА и, тем самым, повысить эффективность разграничения этих заболеваний. HLA-B27 обладает дифференциально-диагностической ценностью для разграничения ПсА и РА (dOR=6,7). В модели хламидиоиндуцированного РеА (ХИ-РеА) определено, что вероятность его развития значительно повышена у лиц с наличием антигена В27 и хламидийной уrogenитальной инфекцией: у мужчин относительный риск (RR) развития ХИ-РеА равен 12,5, у женщин – 6,9. В модели постэнтероколитического РеА (ПЭ-РеА) установлено, что вероятность его развития значительно повышена у лиц с наличием HLA-B27 и кишечной инфекцией (RR=37,3).

Выявлены генетические маркеры восприимчивости и устойчивости к СКВ в белорусской популяции. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении СКВ и РА обладают специфичности А1 (dOR=2,3), В8 (5,2), HLA-C4 (4,4), С7 (23,9), DR4 (12,2), фенотип А1⁺/В8⁺ (2,2), гаплотипы В8|С3, В18|С4 и В35|С4. Определены генетические маркеры восприимчивости и устойчивости к СС в белорусской популяции. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении СС и РА обладают специфичности С4 (dOR=4,6) и С7 (dOR=7,4), двумерный маркер А9/В18 (4,8).

На основе материалов исследования разработана схема диагностического поиска при выявлении у пациента суставного синдрома, состоящая из 6 этапов (рисунок). В процессе «движения» по ветвям «дерева» схемы выдвигаются диагностические гипотезы, вероятность которых оценивается с помощью обнаруженных клинических и генетических маркеров.

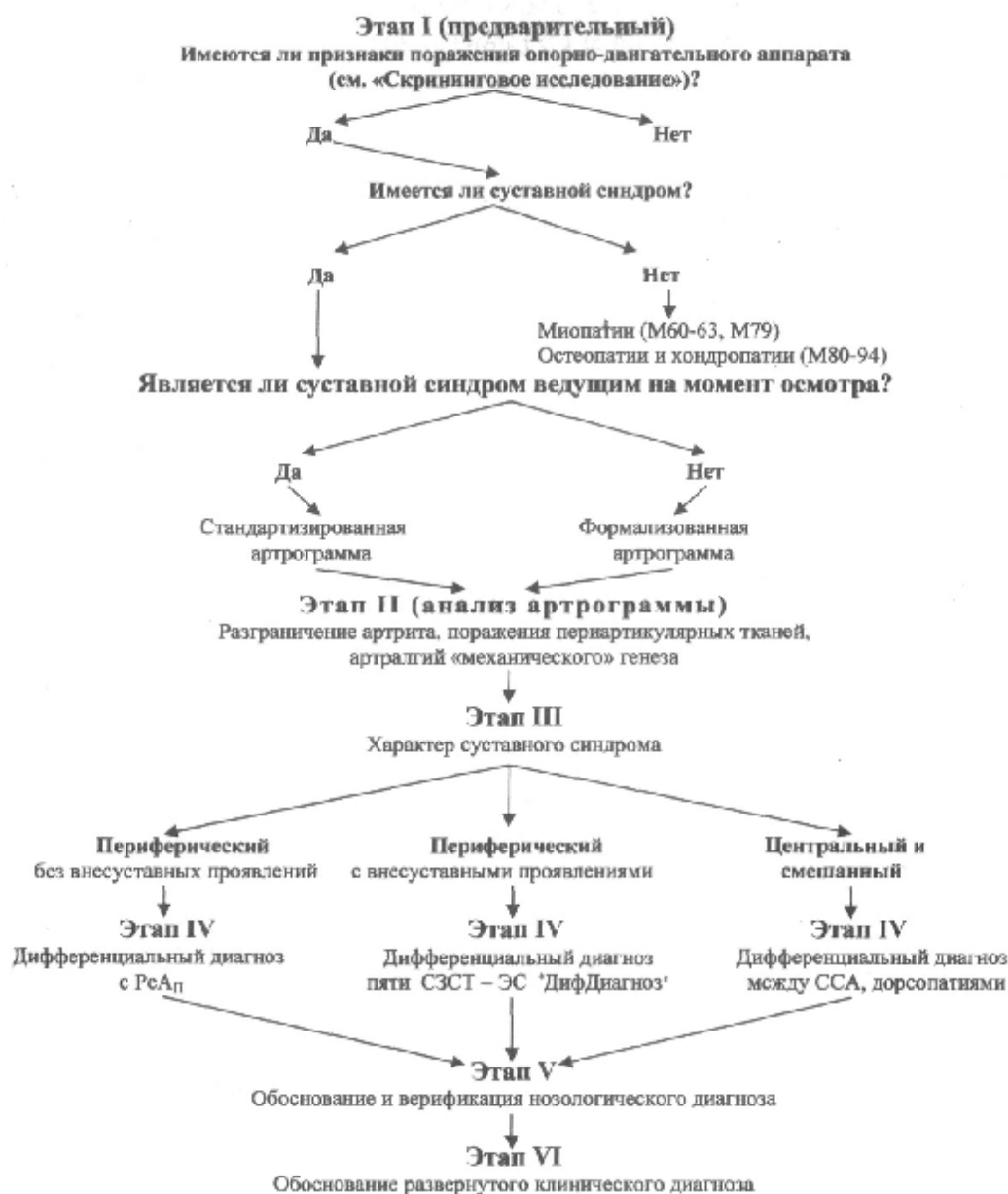


Рисунок – Схема диагностического поиска при поражении опорно-двигательного аппарата

Создана экспертная система (ЭС) «ДифДиагноз» для разграничения пяти СЗСТ (СКВ, СС, ДПМ, УП, РА) с помощью 74 клиничко-лабораторных параметра, которая используется на четвертом этапе схемы. ЭС основана на теореме гипотез Байеса (язык программирования Borland C⁺⁺ 3.1).

Прогноз при РА. Априорная вероятность РА была определена в нашем исследовании (0,46%). Значительно изменяют эту вероятность гендерные и возрастные различия, а также отягощенный наследственный анамнез. Установленные нами генетические факторы предрасположенности к РА также могут существенно модифицировать эту информацию при проведении медико-генетического консультирования. Риск возникновения РА повышен у лиц с ги-

персомным и адипозным гиперсомным соматотипами, также у индивидуумов с дерматоглифическим фенотипом «окончание главной ладонной линии А в полях 5' и 5''». Выявлены дополнительные факторы резистентности к РА: дерматоглифический признак «ALW⁺₁₋₁₀» и признак «отсутствие вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду».

Прогнозирование характера течения РА рекомендуем проводить в два этапа. На первом этапе предлагаем использовать 35 клинико-лабораторных и инструментальных параметров ранней стадии болезни (давность процесса до года). Результаты тестирования пациента по этим параметрам вносят в разработанную нами ЭС «Артрит», позволяющую дать прогноз патокинеза РА с временем упреждения в 3 года. На втором этапе, в случае неопределенного прогноза, следует применить выявленные нами антропогенетические маркеры неблагоприятного течения РА: группа крови P₁⁻, фенотипы DR9⁺, DR10⁺ и B8⁺/B18⁺, лептосомная конституция. Фенотип DR6⁺, напротив, препятствует неблагоприятному течению РА.

По нашим данным частота встречаемости подтвержденного гистологически вторичного амилоидоза (ВА) составила 5,8%, ВА почек – 3,6%. Клиническими предикторами развития ВА являются высокий уровень серопозитивности в первые 3 года болезни, ИППТ \geq 1 в первые 3 года болезни, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ЖКБ, хронический гепатит, анемия и ХПН. Неблагоприятные лекарственные реакции на НПВП, ГКС и d-пеницилламин также увеличивают риск развития ВА, а прием метотрексата обладает протективным в отношении развития ВА свойством. Установлены 3 одномерных генетических маркера ВА: группа крови N системы MN, B18 и B27. Наличие у пациента с РА фенотипа N⁺/B27⁺/B18⁺ увеличивает посттестовую вероятность (P_{post}) ВА в 12 раз – с 5,8% до 69,9%, а фенотипа N⁻/B27⁻/B18⁻ уменьшает P_{post} ВА в 4,5 раза – с 5,8% до 1,3%. Кроме того, наличие у пациента с РА фенотипа B27⁺ повышает P_{post} ВА почек в 3,4 раза – с 3,6% до 12,1%.

Фармакотерапия РА и неблагоприятные побочные реакции (НПР) на лекарства. Частота НПР на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероидные препараты (ГКС) и медленно действующие препараты (МДП) была определена у 522 пациентов с РА (423 женщин, 99 мужчин). НПР на НПВП, ГКС и МДП суммарно были установлены у 76,8% пациентов (CI₉₅ 73,0-80,2%). У значительного числа пациентов отмечены множественные НПР на указанные группы препаратов, поэтому число НПР (ответов) превысило число ответчиков почти в 2 раза (1,8 на одного пациента), что в пересчете на 100 человеко-лет длительности болезни составило 12,1.

НПР типа А (токсические, дозозависимые) и В (иммунологические, дозозависимые) на НПВП были установлены за весь период болезни более, чем у половины пациентов – 55,2% (CI₉₅ 50,9–59,4%) или 4,8 на 100 человеко-лет

длительности болезни, что составляет около 40% всех НПР на лекарства, применяемые для лечения РА. Среди пациентов, которым была проведена ФГДС (n=420), НПВП ассоциированная диспепсия (НПВП-АД) констатирована у 53,3% (CI₉₅ 46,8–59,6%) пациентов, НПВП индуцированная гастропатия (НПВП-ИГ) – у 44,6% (CI₉₅ 38,3–51,0%) пациентов. Частоты этих НПР в расчете на 100 лет наблюдения – 3,1 для НПВП-АД и 2,6 для НПВП-ИГ. Установлены 10 клинических маркеров НПВП-ИГ: язвенный анамнез, длительность болезни ≥ 15 лет, серопозитивность, ИППТ $\geq 1,0$, ЖКБ, первичная АГ, ИБС, хронический пиелонефрит, ХПН, тяжелая анемия. P_{post} НПВП-ИГ у пациента с РА и «язвенным анамнезом» при ежедневном и длительном (более 4 недель) лечении НПВП возрастает в 1,9 раза (с 45% до 84%). Наличие нескольких факторов риска позволяет существенно изменить P_{post} НПВП-ИГ, приблизившись к ее пороговым уровням (верхний уровень $\geq 90\%$, нижний $< 10\%$), достижение которых позволяет считать прогноз НПВП-ИГ либо определенным, либо отрицательным. В ситуации, когда при использовании клинических маркеров прогноз НПВП-ИГ является неопределенным ($P_{\text{post}} > 10\%$ и $< 90\%$), можно рекомендовать следующие генетические маркеры в качестве дополнительных предикторов НПВП-ИГ: группа крови В(III) или АВ, DR7, DR53, В13, Вw4, DR4, DQ3.

НПР типа С (лекарственная зависимость, синдром отмены) на ГКС были констатированы у 50,9% пациентов (CI₉₅ 46,3–55,5%). ГКС зависимость (ГКС₃) была выявлена у 45,5% пациентов (CI₉₅ 41,0–50,2%). У женщин ГКС₃ возникала статистически значимо чаще, чем у мужчин – 48,8% и 31,3% (ТМФ, $p_{2-t} = 0,0048$). Претестовая вероятность (P_{pre}) ГКС₃ для женщин с РА равна 50%, а для мужчин 30%. Относительный риск (RR) развития ГКС₃ у женщин выше, чем у мужчин в 1,6 раза. Это означает, что признак «женский пол» является фактором риска ГКС₃, которая, в свою очередь, является фактором риска остеопороза и патологических переломов у женщин с РА. Быстрое прогрессирование РА в первый год болезни (ИППТ₁ $\geq +1$) увеличивает вероятность развития ГКС₃ у женщин до 83%, а у мужчин – до 67%. Предикторами ГКС₃ также являются: длительность болезни ≥ 10 лет, серопозитивность, ИППТ₃ ≥ 1 в первые 3 года болезни, СШ, ВА, тяжелая анемия. Частота развития ГКС₃ у женщин с РА увеличивается от фенотипа Нp₁₋₁ к фенотипу Нp₂₋₂ – 23,5%, 41,0%, 58,3% соответственно. С развитием ГКС₃ были ассоциированы А19, DR1, DQ1, дактилоскопические параметры W₅, W₁₀, At₁₋₁₀ и U-R₁₋₁₀.

Неблагоприятные лекарственные реакции на МДП развились у 38,9% (CI₉₅ 34,8–43,3%) пациентов. Чаще всего НПР возникали при назначении препаратов «золота» (кризанол, тауредон), сульфасалазина, метотрексата, d-пенициллина и азатиоприна. Гораздо реже НПР развивались при использовании аминохинолиновых препаратов (АХП). *Предикторами НПР на метотрексат* являются: группа крови Р₁, фенотипы гаптоглобина, А10, DR3, DQ2. Напротив,

наличие у пациента А2 и С2, снижает риск НПР. Повышенный риск развития НПР на метотрексат был отмечен у женщин с гиперсомной конституцией – P_{post} НПР на метотрексат возрастает в 1,4 раза, а у мужчин с гиперсомной конституцией – в 1,8 раза. P_{pre} НПР на метотрексат равна 40,0%. Суммарная прогностическая информативность признака «соматотип» оказалась максимально высокой среди всех изученных маркеров: $J(x_i)=4,18$ ($DC^+=9,2$, $DC^-=-4,7$). С НПР на метотрексат был ассоциирован также дактилоскопический параметр – «двойные петли на 10 пальцах». Суммарная прогностическая информативность этого признака оказалась умеренно высокой: $J(x_i)=1,84$ ($DC^+=12,9$, $DC^-=-1,3$). Анализ ассоциации клинических биомаркеров с НПР на метотрексат позволил выявить несколько предикторов этих реакций: СШ, $ИППП_3 \geq 1$, хронический холецистит, ХОБЛ, анемия, артериальная гипертензия.

В качестве *генетических маркеров НПР на сульфасалазин* можно рассматривать: А1, А2, В8, В15, DR3. P_{pre} НПР на сульфасалазин равна 43,0%.

Определены *генетические маркеры НПР на АХП*: А1, В8, В16, DR3, DQ2, DR53. НПР на АХП статистически значимо чаще встречались у пациентов с рядом хронических сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, хронический холецистит. P_{pre} НПР на АХП равна 6,0%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертационной работы:

1. Коэффициент наследуемости (h^2) РА в белорусской популяции составляет 45%, что указывает на существенную роль генетических факторов в формировании клинического фенотипа «ревматоидный артрит»; рекуррентный риск РА зависит от числа пораженных в семье, типа брака, числа sibсов и пола – для первого ребенка в семье с одним пораженным родителем этот риск составляет 4,9%, что выше популяционного риска в 10,7 раза [26].

2. Генетическая предрасположенность к РА в белорусской популяции обусловлена вариабельной комбинацией генов восприимчивости и устойчивости к болезни. Выявлены 3 генетических маркера предрасположенности к РА (DR4, Le-a⁺b⁻, Hр₂₋₂) и 3 генетических маркера резистентности к РА (С6, А19, DR7). По системе HLA установлено 11 двумерных и 2 трехмерных фенотипа предрасположения к РА, 8 двумерных и 1 трехмерный фенотип резистентности к РА. Непрямым методом определены 56 гаплотипов предрасположенности и 47 гаплотипов резистентности к РА по локусам А, В, С системы HLA. Морфологическими маркерами предрасположенности к РА являются гиперсомный и адипозный гиперсомный соматотипы, дерматоглифический фенотип «окончание главной ладонной линии А в полях 5' и 5''». Морфофизиологическими маркерами

резистентности к РА являются дактилоскопический фенотип «ALW₁₋₁₀» и признак «нечувствительность к ФТК» или ФТК₀ [1, 12, 13, 18, 37, 45, 65].

3. Выявлены генетические маркеры предрасположенности к СКВ в белорусской популяции – риск заболевания повышен у лиц с антигенами A1, B8, C4, DR3, фенотипами B8⁺/B40⁺, A1⁺/B8⁺, A1⁺/B18⁺, B8⁺/C3⁺ B18⁺/C4⁺, гаплотипами A1|B8, A1|C3, B8|C3, B18|C4 и B35|C4. Протективным в отношении возникновения СКВ свойством обладают антигены A19, C7, DR6, фенотипы A19⁺/B7⁺ и A19⁺/B12⁺. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении СКВ и РА обладают антигены A1, B8, C4, C7, DR4 гаплотипы B8|C3, B18|C4 и B35|C4. Определены генетические маркеры предрасположенности к СС: группа крови В(III) для мужчин, гомозиготность по локусу А системы HLA, антигены В12 и С4, гаплотип А9|В18. Протективным в отношении развития СС свойством обладают антигены А3 и С7. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении СС и РА обладают специфичности С4, С7, сочетание антигенов А9/В18, гаплотип А9|В18 и группа крови В(III) для мужчин [5, 48, 50, 51, 69].

4. Установлены генетические маркеры предрасположенности к пАС в белорусской популяции – риск заболевания повышен у лиц с антигенами В27, А2, С2, фенотипами В27⁺/В35⁺, В27⁺/В40⁺, В27⁺/С2⁺ и С2⁺/С_{Blank}. Риск развития пАС понижен у гетерозигот по локусу А системы HLA, у лиц с антигеном С7. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении пАС и РА обладают специфичности А2, В27, С2 и С7, сочетания антигенов В27/В35, В27/В40 и С2/С_{Blank}. Выявлены генетические маркеры предрасположенности РеА в белорусской популяции – риск заболевания РеА_П повышен у лиц с антигенами В27, С2 и DR1. Риск заболевания РеА_П понижен у лиц антигеном DQ3. Дифференциально-диагностической ценностью в разграничении РеА_П и РА обладают антигены В27, DR1, DR4, DR6, DQ1 и DQ3, сочетания антигенов А2/В27, А9/В27, В5/В27, В7/В27, В27/В40, В27/С2, В27/С7, DR6/DQ1 и DQ1/DQ_{Blank}, а также клинические маркеры пол, период начала и триггер болезни. HLA-В27 является фактором риска развития ПсА в белорусской популяции, а также обладает дифференциально-диагностической ценностью для разграничения ПсА и РА. Риск развития хламидиоиндуцированного РеА значительно повышен у лиц с антигенами В27, С2, DR1 и хламидийной инфекцией (RR=9,0). В модели пост-энтероколитического РеА установлено, что риск его развития значительно повышен у лиц с кишечной инфекцией и HLA В27⁺ (RR=37,3) [4, 17, 70].

5. Факторами риска неблагоприятного течения РА являются фенотипы: P₁⁻, DR9⁺, DR10⁺ и В8⁺/В18⁺, лептосомная конституция. Препятствуют неблагоприятному течению РА фенотипы DR6⁺ и ФТК₀. Выявлено 35 клинико-лабораторных и рентгенологических параметров ранней стадии РА, ассоциированных с характером течения процесса в первые 3 года болезни. Установлены

8 клинических предикторов ВА у пациентов с РА: ХПН, тяжелая анемия, высокий уровень РФ в крови, быстрое прогрессирование РА, язвенная болезнь, ЖКБ, хронический гепатит, ГКС₃. Антропогенетические маркеры ВА: группа крови N, HLA-B27 и HLA-B18, признак «ИУ-Г_L». Фактором риска ВА почек является антиген В27 [8, 10, 12, 28, 30, 45, 53, 55, 67].

6. С НПВП индуцированной гастропатией сопряжены: длительность болезни ≥ 15 лет, серопозитивность, язвенный анамнез, тяжелая анемия, ЖКБ, первичная АГ, ХПН. Генетические предикторы НПВП-ИГ: антигены В(III), DR7, DR53, В13, Вw4, DR4, DQ3. Претестовая вероятность ($P_{\text{пре}}$) НПВП-ИГ равна 45%. С состоянием ГКС₃ ассоциированы: тяжелая анемия, ХПН, ВА, ИППТ ≥ 0 , давность болезни ≥ 10 лет, СШ. Генетические предикторы ГКС₃: A19, DR1, DQ1. Дактилоскопические предикторы ГКС₃: $U-R_{1-10} \leq 1$, $At_{1-10} \geq 1$, W_5^+ , W_{10}^+ . Для женщин $P_{\text{пре}}$ ГКС₃ равна 50%, а для мужчин – 30% [44, 46].

7. С НПР на аминохинолиновые препараты (АХП) ассоциированы антигены DR53, DQ2, DR3, В16, А1, В8, фенотипы DR3⁺/DQ2⁺, В8⁺/DQ2⁺, А1⁺/DQ2⁺, В⁺8/DR3⁺, А1⁺/DR3⁺, А1⁺/В8⁺. $P_{\text{пре}}$ НПР на АХП равна 6,0%. С НПР на метотрексат сопряжены: анемия, ИППТ₃>1, СШ, хронический холецистит, ХОБЛ. Генетические предикторы НПР на метотрексат: группа крови Р₁, фенотипы гаптоглобина, антигены DR3, С2, DQ2, А10, А2. Морфологические предикторы НПР на метотрексат: гиперсомная конституция, дактилоскопический признак «двойные петли на 10 пальцах». $P_{\text{пре}}$ НПР на метотрексат равна 40,0%. С НПР на сульфасалазин ассоциированы: ген А системы крови АВ0, антигены DR3, В8, А1, фенотипы А1⁺/DR3⁺, В8⁺/DR3⁺, А1⁺/В8⁺. Протективным эффектом в отношении НПР на сульфасалазин обладают антигены А2 и В15. $P_{\text{пре}}$ НПР на сульфасалазин 43,0% [42, 43, 46, 66, 71, 72, 73, 74].

8. Определен преваленс РА среди взрослого городского населения белорусской популяции – 0,46% (женщины – 0,71%, мужчины – 0,17%); дифференцированный по полу и возрасту преваленс РА: женщины до 36 лет – 0,21%, от 36 до 56 лет – 0,46%, старше 56 лет – 1,80%; мужчины до 36 лет – 0,07%, от 36 лет до 61 года – 0,09%, старше 61 года – 0,55%. Инциденс РА – 0,01%. Преваленс СКВ – 0,031%, СС – 0,029%, пАС – 0,021% (мужчины – 0,034%, женщины – 0,011%). Средняя продолжительность жизни пациентов с РА, по материалам аутопсий за период с 1981 по 2005 год, увеличилась на 10 лет – с 55,6 до 66,0 лет ($p_{2-t} < 0,005$). Вероятность дожития до возраста 50 лет около 95%, до 60 лет – 85%, до 70 лет – около 50%. Продолжительность жизни пациентов с РА уменьшалась на 5–8 лет при начале заболевания до 36 лет, ИППТ>1, СШ, РВ, ВА, ХПН, ГКС₃. При наличии ГКС₃ смертельные осложнения на почве язвы ЖКТ (перитонит, фатальное кровотечение) встречались в 6 раз чаще, чем у пациентов без ГКС₃. У 30% пациентов с РА, умерших в 2001–2005 годах в г. Минске, был констатирован ВА почек. Средний возраст умерших с РА и ВА

почек составил около 60 лет, с РА и без патологии почек – около 72 лет ($p_{2-t} < 0,05$) [19, 21, 22, 23, 25, 63, 64].

Рекомендации по практическому использованию результатов работы:

1. При проведении медико-генетического консультирования в семьях пробандов, страдающих РА, необходимо учитывать частоту повторных случаев РА среди родственников пробандов I степени родства – общая выборка 2,30%, женщины 3,50%, мужчины 0,93%, а также рекуррентный риск болезни по разработанной для этой цели таблице, гаплотипы восприимчивости и устойчивости к РА по локусам А, В, С системы HLA. Для оценки индивидуального риска спорадического РА в белорусской популяции следует использовать: а) дифференцированный по полу и возрасту преваленс РА: женщины до 36 лет – 0,21%, от 36 до 56 лет – 0,46%, старше 56 лет – 1,80%; мужчины до 36 лет – 0,07%, от 36 лет до 61 года – 0,09%, старше 61 года – 0,55%; б) генетические маркеры предрасположенности к РА: антигены DR4, Le-(a⁺b⁻), Hp2-2⁺, фенотипы A(II)⁺/C3⁺, B(III)⁺/C3⁺, Rh0⁻/C3⁺, B5⁺/C2⁺, B5⁺/C5⁺, B8⁺/C3⁺, 0(I)⁺/B5⁺, A2⁺/C2⁺, A1⁺/B8⁺/C3⁺, A2⁺/B5⁺/C2⁺; гиперсомная конституция, «окончание главной ладонной линии А в полях 5' и 5''»; в) эндогенные факторы устойчивости к РА: антигены С6, А19, DR7, фенотипы A19⁺/B7⁺, Rh0⁺/C6⁺, A2⁺/C6⁺, Rh0⁺/A19⁺, A9⁺/B12⁺; ФТК₀ и ALW₁₋₁₀.

2. При наличии у пациента *периферического суставного синдрома с внесуставными проявлениями* небольшой давности рекомендуем проводить дифференциальную диагностику в 2 приема. Вначале используют экспертную систему «ДифДиагноз», которая позволяет разграничить пять СЗСТ (РА, СКВ, СС, ДПМ, УП) по 74 клинико-лабораторным признакам. Затем, при неопределенном результате тестирования, применяют генетические маркеры с dOR \geq 3 ($p < 0,01$), которые установлены для пары РА и СКВ – антигены С7, DR4, В8, С4, а также для пары РА и СС – группа крови В(III) для мужчин, антигены С4, С7 и фенотип A9⁺/B18⁺. При выявлении у пациента *периферического суставного синдрома по типу серонегативной воспалительной артропатии* рекомендуем проводить дифференциальную диагностику между РеА и РА также в 2 приема. Вначале используют 3 клинических маркера с dOR \geq 3 ($p < 0,01$): пол, период начала и урогенитальный триггер болезни, затем применяют иммуногенетические маркеры системы HLA: В27, DR6, DQ1, DR4. P_{pre} РеА и РА равны 50%.

3. *Прогнозирование характера течения РА* (давность болезни до 1 года, время упреждения 3 года) рекомендуем проводить в 2 этапа. На 1 этапе с помощью ЭС «Артрит» (35 клинико-лабораторных параметров), определяют вероятность 3 вариантов прогноза: «быстро прогрессирующий РА», «медленно прогрессирующий РА», «состояние неопределенности». В последнем случае переходят ко 2 этапу, на котором используют генетические маркеры, ассоциированные с характером течения РА. Факторами риска неблагоприятного тече-

ния РА являются фенотипы $P1^-$, $DR9^+$, $DR10^+$ и $B8^+/B18^+$ и лептосомная конституция. Препятствуют неблагоприятному течению РА фенотипы $DR6^+$ и ΦTK_0 . *Прогнозирование риска развития вторичного амилоидоза (ВА)* рекомендуем проводить также в 2 этапа. На 1 этапе используют клинико-лабораторные маркеры с $pOR \geq 3$ ($p < 0,02$): ХПН, тяжелая анемия, высокий уровень РФ, $ИППТ_3 \geq +1$, язвенная болезнь, ЖКБ, хронический гепатит, ГКС₃. P_{pre} ВА равна 5,8%. На 2 этапе, при неопределенном прогнозе, применяют генетические предикторы ВА с $pOR \geq 3$ ($p < 0,01$): группа крови N, B27, B18. Эндогенным фактором риска ВА почек является антиген B27. P_{pre} ВА почек – 3,6%.

4. Для *прогнозирования НПВП-ИГ* на 1 этапе рекомендуем использовать клинические маркеры с $pOR \geq 2$ ($p < 0,02$): язвенный анамнез, тяжелая анемия, ХПН, ЖКБ, первичная АГ, серопозитивность, длительность болезни ≥ 15 лет. P_{pre} НПВП-ИГ равна 45%. При неопределенном результате прогноза переходят ко 2 этапу, на котором используют иммуногенетические предикторы НПВП-ИГ с $pOR \geq 3$ ($p < 0,01$): группа крови B(III)/AB для мужчин, DR7, DR53, B13, Bw4, DR4, DQ3. Для *прогнозирования ГКС₃* на 1 этапе рекомендуем использовать клинические маркеры с $pOR \geq 2$ ($p < 0,01$): тяжелая анемия, ХПН, вторичный амилоидоз, $ИППТ \geq 0$, длительность болезни ≥ 10 лет, СШ. Для женщин P_{pre} ГКС₃ равна 50%, для мужчин – 30%. На втором этапе, в ситуации неопределенного прогноза, применяют иммуногенетические и дактилоскопические предикторы ГКС₃ с $pOR \geq 3$ ($p < 0,01$): A19, DR1, DQ1, U-R₁₋₁₀, At₁₋₁₀, W₁₀, W₅.

5. Для *прогнозирования НПП на АХП* на 1 этапе рекомендуем использовать клинические маркеры с $pOR \geq 2$ ($p < 0,01$): хронический холецистит и хронический пиелонефрит. P_{pre} НПП на АХП равна 6,0%. На 2 этапе, в ситуации неопределенного прогноза, применяют генетические предикторы НПП на АХП с $pOR \geq 2$ ($p < 0,01$): антигены DR53, DQ2, DR3, B16, A1, B8. Для *прогнозирования НПП на метотрексат* на 1 этапе рекомендуем использовать клинические маркеры с $pOR \geq 2$ ($p < 0,01$): анемия, $ИППП_3 \geq +1$, СШ, хронический холецистит, ХОБЛ. P_{pre} НПП на метотрексат 40,0%. На 2 этапе, при неопределенном прогнозе, применяют иммуногенетические предикторы НПП на метотрексат с $pOR \geq 3$ ($p < 0,01$): P₁, H_p, DR3, C2, DQ2, A10, A2. Факторами риска НПП на метотрексат также являются гиперсомная конституция (гиперсомный и адипозный гиперсомный соматотипы) и дактилоскопический параметр «двойные петли на 10 пальцах». *Прогнозирование НПП на сульфасалазин* рекомендуем проводить с помощью генетических маркеров с $pOR \geq 3$ ($p < 0,05$): ген А системы крови АВ0, DR3, B8, A1, A2, B15. P_{pre} НПП на сульфасалазин 43,0%.

6. Фактическую тяжесть или показатель тяжести (ПТ) РА рекомендуем определять по 7 клиническим параметрам, имеющих по 4 диапазона (0–3 балла). Ожидаемую тяжесть РА вычисляют по формуле $y = a \times x^b$, где x – длительность болезни в годах; $a = 9,65$; $b = 0,13$ – параметры аппроксимации ($R^2 = 0,97$).

По разности между фактической и ожидаемой тяжестью РА, деленной на SD (2,66), вычисляют индекс прогрессирования показателя тяжести (ИППТ). Констатацию типа течения (ТТ₁₋₃) в первые 3 года болезни проводят в соответствии с тремя уровнями ИППТ₁₋₃: ТТ₁ – непрогрессирующий РА, ИППТ₁ < -1SD; ТТ₂ – медленно прогрессирующий РА, ИППТ₂ ≥ -1SD и < +1SD; ТТ₃ – быстро прогрессирующий РА, ИППТ₃ ≥ +1SD. Дополнительно рекомендуем определять «тяжесть состояния» (ТС) пациента с РА по сумме трех параметров: степень тяжести РА (0–3 балла), суммарная полиморбидность по индексу университета DUKE (0–3 балла), индекс снижения функциональных резервов организма человека по 5 системам (0–3 балла). Минимальная ТС₁ – 1–3 балла; умеренная ТС₂ – 4–6; выраженная ТС₃ – 7–8; критическая ТС₄ – 9 баллов.

7. Для амбулаторно-поликлинических учреждений разработан электронный варианты артрограммы, предназначенный для регистрации в динамике основных проявлений суставного синдрома. Необходимым дополнением артрограммы служат 3 анкеты: «Боль. Скованность. Тяжесть», «Функциональные возможности», «Дополнительные признаки поражения суставов». Программа позволяет вычислить любой суставной индекс и основные комбинированные индексы активности РА. Для специализированных ревматологических стационаров, консультативных и научно-исследовательских центров создана медицинская информационная система ревматологического профиля, включающая в себя сетевую версию проблемно-ориентированной электронной медицинской карты стационарного больного (свидетельство о регистрации в НЦИС РБ № 009 от 23.01.2008), электронный справочник по фармакотерапии в ревматологии с возможностью формирования листа назначений и плана обследования, их коррекции и вывода на печать; 3) базу знаний по ревматологии.

8. Основные параметры трофологического статуса у пациентов с РА – мышечная масса тела (ММТ) и степень амиотрофии (СА) – рекомендуем определять по усредненной сумме четырех обхватов (СЧО): плечо, предплечье, бедро, голень. Уравнения регрессии для вычисления ММТ у мужчин: $ММТ_{\text{м}} = (1,5 \times СЧО) - 20,9$; у женщин: $ММТ_{\text{ж}} = (1,1 \times СЧО) - 15,3$. Оценка СА: СА₀ – дефицит мышечной массы до -10% от должной ММТ, СА₁ – от -10% до -20%, СА₂ – от -20% до -30%, СА₃ – менее -30%. При проведении научных исследований варианты телесной конституции рекомендуем определять антропометрическим методом по 5 индексам (12 параметров прямого измерения), каждый из которых разбит на 5 диапазонов (оценка в баллах от -2 до +2). Выделение 7 соматотипов (астенический лептосомный, лептосомный, мезолептосомный, мезосомный, мезогиперсомный, гиперсомный, адипозный гиперсомный) проводится по сумме баллов. Для клинической практики разработан упрощенный вариант определения телесной конституции по 5 параметрам: пол, возрастной период, длина и масса тела, индекс Кетле.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Монографии

1. Сорока, Н.Ф. Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур. – Минск: Беларусь, 2000. – 190 с.
2. Сорока, Н.Ф. Клиническое исследование суставов при ревматических заболеваниях: руководство для врачей / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур. – Минск: Беларусь, 2006. – 447 с.
3. Сорока, Н.Ф. Количественная клиническая ревматология / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур. – Минск: Ризола-Принт, 2011. – 96 с.

Статьи в рецензируемых журналах и сборниках, включенных в перечень ВАК РБ

4. Использование генетического маркера HLA-B27 в практической ревматологии / Г.П. Матвейков, В.Е. Ягур, В.И. Левин, Е.С. Калия, Е.П. Янович // Вопросы ревматизма. – 1982. – № 3. – С. 37–39.
5. Антигены системы HLA у больных системной красной волчанкой / Г.П. Матвейков, В.Е. Ягур, Г.В. Семенов, Ю.М. Досин, Е.С. Калия, В.И. Левин // Терапевтический архив. – 1984. – № 10. – С. 40–44.
6. Матвейков, Г.П. О возможностях прогнозирования типа течения ревматоидного артрита на основании некоторых генетических маркеров / Г.П. Матвейков, В.Е. Ягур // Ревматология. – 1985. – № 4. – С. 20–22.
7. Значение некоторых иммуногенетических факторов в патогенезе системной красной волчанки / Г.П. Матвейков, В.Е. Ягур, Е.С. Калия, Ю.М. Досин, В.И. Левин, Г.В. Семенов // Ревматология. – 1988. – № 4. – С. 17–23.
8. Ягур, В.Е. Влияние антигенного состава тканей на возникновение и течение ревматоидного артрита / В.Е. Ягур // Экологическая антропология. Ежегодник: материалы XI Международной научно-практической конференции «Антропология и экология человека в постчернобыльский период», Минск, 3–5 ноября 2003 г. – Минск: Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2004. – С. 167–169.
9. Yagur, V.E. Trophological status of rheumatoid arthritis patients (anthropometric aspect) / V.E. Yagur, Yu.M. Dosin // Uwarokowania rozwoju dzieci i mlodziezy wiejskiej: Tom 1 / Akademia Wychowania Fizycznego w Warszawie; pod red. J. Saczuka. – Biala Podlaska, 2006. – P. 257–264.
10. Ягур, В.Е. Генетический маркер «сенситивность к фенилтиокарбамиду» и клинический полиморфизм ревматоидного артрита / В.Е. Ягур // Медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 95–97.

11. Перспективы использования карманных персональных компьютеров в клинике внутренних болезней / В.Е. Ягур, С.В. Губкин, Д.П. Моисеенко, В.П. Крупенин // Военная медицина. – 2008. – № 2. – С. 22–25.
12. Ягур, В.Е. Соматотипирование у больных ревматоидным артритом / В.Е. Ягур // Здоровоохранение. – 2008. – № 9. – С. 11–13.
13. Ягур, В.Е. Вкусовая чувствительность к фенилтиокарбамиду у больных ревматоидным артритом / В.Е. Ягур // Актуальные вопросы антропологии. Вып. 2 / Институт истории НАН Беларуси. – Минск: Право и экономика, 2008. – С. 305–309.
14. Использование цифровых технологий в разработке медицинских устройств / С.В. Губкин, В.Е. Ягур, И.В. Шаламов, В.П. Крупенин // Здоровоохранение. – 2008. – № 5. – С. 42–45.
15. Ягур, В.Е. Трофологический статус у больных ревматоидным артритом / В.Е. Ягур // Здоровоохранение. – 2008. – № 10. – С. 12–15.
16. Роль патологии почек в танатогенезе ряда системных заболеваний соединительной ткани / К.А. Чиж, В.Е. Ягур, М.В. Дмитриева, О.А. Юдина, Н.Ю. Достанко, В.Г. Апанасович // Медицинская панорама. – 2008. – № 9. – С. 68–72.
17. Ягур, В.Е. Иммуногенетические маркеры реактивных артропатий, ассоциированных с хламидийной инфекцией / В.Е. Ягур, Г.В. Семенов, И.А. Варонько // Генетика и биотехнология XXI века. Фундаментальные и прикладные аспекты: материалы Международной научной конференции, посвященной 60-летию кафедры генетики БГУ, Минск, 3–6 декабря 2008. – Минск: изд. центр БГУ, 2008. – С. 338–340.
18. Ягур, В.Е. Сенситивность к фенилтиокарбамиду у больных РА / В.Е. Ягур // Здоровоохранение. – 2008. – № 12. – С. 4–7.
19. Частота выявления ревматической патологии по данным аутопсий / В.Е. Ягур, К.А. Чиж, В.П. Кулаженко, А.Ф. Пучков, Н.Ф. Сорока // Здоровоохранение. – 2008. – № 12. – С. 34–38.
20. Ягур, В.Е. Генетические маркеры системы HLA при реактивных артропатиях, индуцированных хламидийной инфекцией / В.Е. Ягур // Актуальные вопросы антропологии. Вып. 4 / Институт истории НАН Беларуси. – Минск: Беларуская навука, 2009. – С. 430–434.
21. Первоначальная причина смерти и болезни органов пищеварения у больных ревматоидным артритом в г. Минске по данным аутопсий за 2001–2005 гг. / В.Е. Ягур, К.А. Чиж, Н.Ф. Сорока, В.П. Кулаженко, А.Ф. Пучков // Здоровоохранение. – 2009. – № 1. – С. 22–27.
22. Первичная и общая заболеваемость ревматоидным артритом и системными заболеваниями соединительной ткани среди взрослых в г. Минске по данным официальной статистики за 2001–2005 годы / В.Е. Ягур, К.А. Чиж,

Н.Ф. Сорока, Н.Ю. Достанко, В.Г. Апанасович, Т.В. Тарасевич // *Здравоохранение*. – 2009. – № 2. – С. 39–42.

23. Болезни системы кровообращения у пациентов с ревматоидным артритом по данным аутопсий / В.Е. Ягур, К.А. Чиж, В.П. Кулаженко, А.Ф. Пучков, Н.Ф. Сорока // *Здравоохранение*. – 2009. – № 5. – С. 12–15.

24. Ягур, В.Е. Новый подход к анализу биомедицинских данных / В.Е. Ягур, В.В. Нешиной, И.И. Саливон // *Здравоохранение*. – 2009. – № 8. – С. 8–13.

25. Частота и характер патологии почек при ревматоидном артрите и системной красной волчанке / К.А. Чиж, В.Е. Ягур, А.К. Чиж, В.Г. Апанасович, Н.Ю. Достанко, М.В. Дмитриева // *Медицинская панорама*. – 2009. – № 9. – С. 3–6.

26. Ягур, В.Е. Значение генетической детерминации ревматоидного артрита для белорусской популяции / В.Е. Ягур // *Здравоохранение*. – 2010. – № 5. – С. 66–69.

Статьи в рецензируемых журналах и сборниках статей, не включенных в перечень ВАК РБ

27. Ягур, В.Е. Прогнозирование токсико-аллергических реакций на кризанола у больных ревматоидным артритом / В.Е. Ягур, В.К. Милькаманович, Ю.М. Досин // *Актуальные вопросы диффузных заболеваний соединительной ткани и болезней суставов: сб. научных статей*. – Минск: МГМИ, 1989. – С. 103–105.

28. Ягур, В.Е. Ассоциация фенотипов гаптоглобина с особенностями возникновения и течения ревматоидного артрита / В.Е. Ягур // *Актуальные вопросы диффузных заболеваний соединительной ткани и болезней суставов: сб. научных статей*. – Минск: МГМИ, 1989. – С. 193–196.

29. Анализ гормонального ответа при проведении нагрузочных проб у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / Ю.М. Досин, В.Г. Апанасович, Н.Г. Болотина, В.И. Курченкова, В.И. Лазарев, В.Е. Ягур // *Терапевтический архив*. – 1992. – № 5. – С. 75–77.

30. Система прогнозирования типа течения ревматоидного артрита / Н.Н. Кутян, Н.И. Лобаченко, Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур // *Информатика в здравоохранении: материалы I Республиканской научной конференции, Минск, 1992 / Белорусское республиканское медико-техническое общество; ред. кол.: А.К. Томашев [и др.]*. – Минск: БГУ, 1992. – С. 39–40.

31. Система интеллектуальной поддержки деятельности врача-ревматолога / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур, Ю.М. Досин, В.В. Данилевич, Н.Ю. Достанко, О.С. Лозюк, А.М. Борис // *Достижения медицинской науки Беларуси, 1998. Выпуск III*. – Минск: БелЦНМИ, 1998. – С. 106.

32. Оптимизация фармакотерапии ревматоидного артрита / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур, Ю.М. Досин, В.Г. Апанасович, Е.С. Калия, В.В. Данилевич, Н.Ю. Достанко // Достижения медицинской науки Беларуси, 1998. Выпуск III. – Минск: БелЦНМИ, 1998. – С. 116.

33. Опыт применения системной энзимотерапии у больных ревматоидным артритом / В.Г. Апанасович, В.К. Кошелев, В.Е. Ягур, В.М. Кевра // Актуальные проблемы современной ревматологии: материалы Республиканской научно-практической конференции по ревматологии, Минск, 19 сентября 2003. – Минск: БГМУ, 2003. – С. 11–15.

34. Ягур, В.Е. Информационно-энтропийный подход к анализу состояния иммунной системы больных ревматоидным артритом / В.Е. Ягур, Н.Ю. Достанко // Рецепт. – 2000. – № 1. – С. 94–95.

35. Ягур, В.Е. Опыт разработки формулярного списка глюкокортикостероидных препаратов для лечения ревматоидного артрита / В.Е. Ягур, Н.Ю. Достанко // Актуальные проблемы современной ревматологии: материалы Республиканской научно-практической конференции по ревматологии, Минск, 19 сентября 2003. – Минск: БГМУ, 2003. – С. 141–144.

36. Ягур, В.Е. Автоматизированная история болезни ревматологического профиля / В.Е. Ягур, Д.П. Моисеенко // Актуальные проблемы современной ревматологии: материалы Республиканской научно-практической конференции по ревматологии, Минск, 19 сентября 2003. – Минск: БГМУ, 2003. – С. 144–148.

37. Диагностическое и прогностическое значение антигенов гистосовместимости локусов HLA-A, B, C, DR, DQ при ревматоидном артрите / В.Е. Ягур, Г.В. Семенов, В.И. Левин, С.В. Хидченко // Актуальные проблемы современной ревматологии: материалы Республиканской научно-практической конференции по ревматологии, Минск, 19 сентября 2003. – Минск: БГМУ, 2003. – С. 148–150.

38. Кошелев, В.К. Системная энзимотерапия – оригинальное направление классической терапии / В.К. Кошелев, В.Г. Апанасович, В.Е. Ягур // Медицинская панорама. – 2005. – № 10. – С. 44–47.

39. Губкин, С.В. Некоторые подходы к использованию телемедицинских систем / С.В. Губкин, В.Е. Ягур, Е.В. Крупенин // Медицинские новости. – 2007. – № 9. – С. 79–81.

40. Ягур, В.Е. Определение тяжести ревматоидного артрита с помощью Duke severity of illness checklist / В.Е. Ягур // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 45.

41. Ягур, В.Е. Количественная оценка функциональных резервов организма у больных ревматоидным артритом / В.Е. Ягур // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 45–46.

42. Ягур, В.Е. Менделирующие генетические маркеры неблагоприятных побочных реакций на метотрексат при ревматоидном артрите / В.Е. Ягур // Ак-

туальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь, Гродно, 17–18 мая 2012 г. / Н.Ф. Сорока, В.А. Снежицкий, Л.В. Янковская. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 161–164.

43. Ягур, В.Е. Неблагоприятные побочные реакции на болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, используемые в лечении ревматоидного артрита / В.Е. Ягур // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь, Гродно, 17–18 мая 2012 г. / Н.Ф. Сорока, В.А. Снежицкий, Л.В. Янковская. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 164–168.

44. Ягур, В.Е. Частота и характер неблагоприятных побочных реакций на симптом-модифицирующие антиревматические препараты, используемые в лечении ревматоидного артрита / В.Е. Ягур // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь, Гродно, 17–18 мая 2012 г. / Н.Ф. Сорока, В.А. Снежицкий, Л.В. Янковская. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 168–171.

Тезисы докладов

45. Матвейков, Г.П. Прогностическое значение дактилоскопических показателей при ревматоидном артрите / Г.П. Матвейков, В.Е. Ягур // Международный симпозиум «Факторы риска при ревматических заболеваниях»: тезисы докладов. – М.: «Правда» ЦК КПСС, 1986. – С. 48.

46. Ягур, В.Е. Антропогенетические маркеры восприимчивости к побочному действию лекарств, используемых в фармакотерапии ревматоидного артрита / В.Е. Ягур // IV Всесоюзный симпозиум антропологов: тезисы докладов. – Хмельницкий: Изд-во «Поділля», 1988. – С. 191.

47. Матвейков, Г.П. Значение клинико-иммунологических исследований в ревматологии / Г.П. Матвейков, В.Е. Ягур // Пленум Всесоюзного общества терапевтов: тезисы докладов. – Фрунзе: Медицина, 1989. – С. 97.

48. Immunopathologic, immunogenetic and endocrinologic aspects of systemic lupus erythematosus / G.P. Matveykov, N.F.Soroka, V.E.Yagur, Yu.M. Doshin, E.S. Kalija, V.I. Kurchenkova, S.A.Cruk, A.V.Maximovitch // Abstract, XIII European Congress of Rheumatology 18–19 June 1995, Amsterdam, The Netherlands, E130; Rheumatology in Europe. – 1995. – Vol. 24, Suppl. № 3. – P. 353.

49. Проблема полового диморфизма в ревматологии / Ю.М. Досин, В.Е. Ягур, В.И. Курченкова, Н.П. Митьковская // IX Республиканский съезд терапевтов: тезисы докладов. – Минск, 1996. – С. 113–114.

50. Исследование D-региона HLA системы у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом / В.Е. Ягур, Н.Ф. Сорока, Г.В. Семенов, Е.С. Каляя // Матеріали Другого Національного Конгресу ревматологів України. – Киев, 1997. – С. 148.

51. Antigens of D-region of HLA-system in the patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / N.F. Soroka, V.E. Yagur, E.S. Kaliya, G.V. Semenov, A.L. Wasilevich // 2nd Central European Congress of Rheumatology: Abstract. Warsaw, 13–16 May, 1998 // *Reumatologia*. – 1998. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 187.

52. Антигены D-региона системы HLA у больных ревматоидным артритом / В.Е. Ягур, Е.С. Калия, Г.В. Семенов, Н.Ф. Сорока // Юбилейная конференция, посвященная 70-летию Ассоциации ревматологов СНГ и 40-летию Института ревматологии РАМН: тезисы докладов, Москва, 17–20 ноября, 1998 г. – С. 72.

53. Genetic and clinical aspects of rheumatoid arthritis / N.F. Soroka, Ye.S. Kalija, V.Ye. Yagur, G.V. Semenov, S.V. Hidchenko, E.V. Besruchenko // XIV EULAR Congress, Glasgow, England, 6–11 June, 1999; *Rheumatology in Europe*. – 1999. – Suppl. – Abst. 126.

54. Ягур, В.Е. Компьютерное обеспечение оптимизации и безопасности фармакотерапии ревматоидного артрита / В.Е. Ягур // Современные проблемы внутренней медицины: тезисы докладов пленума Белорусского общества терапевтов, Гомель, 27–28 мая 1999 г.: в 2 ч. – Гомель, 1999. – Ч. 2. – С. 135–136.

55. Ягур, В.Е. Клинико-генетические ассоциации при ревматоидном артрите / В.Е. Ягур // Современные проблемы внутренней медицины: тезисы докладов пленума Белорусского общества терапевтов, Гомель, 27–28 мая 1999 г.: в 2 ч. – Гомель, 1999. – Ч. 2. – С. 137–138.

56. Сорока, Н.Ф. Антигены D-региона системы HLA у больных ревматоидным артритом / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур // Тези наукових доповідей: матеріали III національного конгресу ревматологів України, Дніпропетровськ, 23–26 жовтня 2001 р. // *Український ревматологічний журнал*. – 2001. – Додаток. – С. 35.

57. Ягур, В.Е. Автоматизированное рабочее место врача-ревматолога / Тези наукових доповідей: матеріали III національного конгресу ревматологів України, Дніпропетровськ, 23–26 жовтня 2001 р. / В.Е. Ягур // *Український ревматологічний журнал*. – 2001. – Додаток. – С. 77.

58. Апанасович, В.Г. Информационно-энтропийный анализ компонентного состава массы тела у больных ревматоидным артритом мужского пола / В.Г. Апанасович, Н.Ю. Достанко, В.Е. Ягур // Тезисы докладов XI съезда терапевтов Республики Беларусь, Минск, 25–27 октября 2006 г.; ред. Н.Ф. Сорока. – Минск, 2006. – С. 198.

59. Апанасович, В.Г. Антропометрический аспект трофологического статуса у больных ревматоидным артритом женского пола / В.Г. Апанасович, Н.Ю. Достанко, В.Е. Ягур // Тезисы докладов XI съезда терапевтов Республики Беларусь, Минск, 25–27 октября 2006 г.; ред. Н.Ф. Сорока. – Минск, 2006. – С. 199.

60. Достанко, Н.Ю. Определение жировой и тощей массы тела у больных ревматоидным артритом мужского пола / Н.Ю. Достанко, В.Г. Апанасович, В.Е. Ягур // Тезисы докладов XI съезда терапевтов Республики Беларусь, Минск, 25–27 октября 2006; ред. Н.Ф. Сорока. – Минск, 2006. – С. 206.

61. Ягур, В.Е. Костный компонент массы тела у мужчин, страдающих ревматоидным артритом / В.Е. Ягур // Тезисы докладов XI съезда терапевтов Республики Беларусь, Минск, 25–27 октября 2006 г.; ред. Н.Ф. Сорока. – Минск, 2006. – С. 226.

62. Ягур, В.Е. Определение скелетной мышечной массы тела у мужчин, страдающих ревматоидным артритом / В.Е. Ягур // Тезисы докладов XI съезда терапевтов Республики Беларусь, Минск, 25–27 октября 2006 г.; ред. Н.Ф. Сорока. – Минск, 2006. – С. 227.

63. Чиж, К.А. Поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани по данным аутопсии / К.А. Чиж, В.Е. Ягур, Н.Ю. Достанко // Материалы V съезда ревматологов России: тезисы докладов, Москва, 23–27 марта 2009 г. – С. 125.

64. Патология почек при ревматоидном артрите / К.А. Чиж, В.Е. Ягур, А.К. Чиж, Н.Ф. Сорока // Материалы V съезда ревматологов России: тезисы докладов, Москва, 23–27 марта 2009 г. – С. 126.

65. Dastanka, N. Clinicogenetic aspects of rheumatoid arthritis in the Republic of Belarus / N. Dastanka, V. Yagur // Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2010. – Rome, Italy, 16–19 June 2010. – Abstr. № AB0004.

66. Достанко, Н.Ю. Генетические маркеры неблагоприятных побочных реакций на метотрексат при ревматоидном артрите / Н.Ю. Достанко, В.Е. Ягур // Сборник материалов II Конгресса ревматологов России: тезисы, Ярославль, 26–29 апреля 2011. – М.: РАМН, 2011. – С. 22.

67. Ягур, В.Е. Иммуногенетические маркеры вторичного амилоидоза при ревматоидном артрите / В.Е. Ягур, Н.Ю. Достанко // Сборник материалов II Конгресса ревматологов России: тезисы, Ярославль, 26–29 апреля 2011. – М.: РАМН, 2011. – С. 92.

68. Dostanko, N. Assessment of rheumatoid arthritis severity using the disease severity score / N. Dostanko, V. Yagur, K. Chizh / Annual European Congress of Rheumatology, London, UK, 25–28 May, 2011 // ARD. – 2011. – Vol. 70, Suppl. № 3. – SAT0205.

69. Ягур, В.Е. Антигены гистосовместимости при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системном склерозе / В.Е. Ягур // Юбилейная конференция «90 лет БГМУ»: тезисы докладов // Медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 151.

70. Ягур, В.Е. Ассоциация HLA-B27 с урогенитальным и постэнтероколитическим вариантами реактивного артрита / В.Е. Ягур, Н.Ю. Достанко,

О.Я. Баслык / Юбилейная конференция «90 лет БГМУ»: тезисы докладов // Медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 152.

71. Dostanko, N. Biomarkers of methotrexate adverse reactions in rheumatoid arthritis patients / N. Dostanko, V. Yagur, N. Soroka // European Congress of Rheumatology EULAR, Berlin, BD, 6–9 June, 2012. – THU 0134. – P. 200.

72. Dostanko, N. Genetic markers of methotrexate adverse reactions in rheumatoid arthritis patients / N. Dostanko, V. Yagur // European Congress of Rheumatology EULAR, Berlin, BD, 6–9 June, 2012. – THU 0017. – P. 159.

73. Soroka, N. Genetic markers of sulphasalazine adverse events in rheumatoid arthritis patients / N. Soroka, N. Dostanko, V. Yagur // European Congress of Rheumatology EULAR, Berlin, BD, 6–9 June, 2012. – OP 0045. – P. 68.

Методические рекомендации, утвержденные МЗ РБ

74. Лечение и реабилитация больных ревматоидным артритом в амбулаторных условиях: методические рекомендации / М.В. Зюженков, Р.В. Хурса, В.Е. Ягур, И.Л. Месникова, Е.В. Яковлева, Н.Ф. Сорока. – Минск: БГМУ, 2001. – 37 с.

75. Сорока, Н.Ф. Методика клинического исследования суставов при ревматических заболеваниях: методические рекомендации / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур. – Минск: БГМУ, 2001. – 28 с.

РЭЗІЮМЭ

Ягур Віктар Яўгенавіч

Рэўматоідны артрыт: структура генетычнай схільнасці, клініка-генетычныя асновы дыягназу і прагнозу

Ключавыя словы: рэўматоідны артрыт, рэкурэнтная рызыка, генетычныя маркеры, морфафзіялагчныя маркеры, цяжар РА, ндэксы прагрэсавання РА, прагноз плын РА, прагноз НПР на лек, дыферэнцыяльны дыягназ, аўтаматызаваная гсторыя хваробы, СЗЗТ, ССА.

Аб’ект даследавання: 590 пацыентаў з РА (2625 назранняў у дынамцы), 388 пацыентаў са СЗЗТ (СЧВ, СС), 359 пацыентаў са ССА (пАС, ПсА, РэА).

Прадмет даследавання: генетычныя морфафзіялагчныя маркеры ўспрымальнасці ўстойлівасці да РА, распаўсюджанасць рэкурэнтная рызыка РА, цяжар, плын зыходы РА, прагназаванне характара плын РА НПР на лек, дыферэнцыяльна-дыягнастычная каштоўнасць генетычных маркераў.

Мэта даследавання: вызначыць структуру генетычнай схільнасці да рэўматоіднага артрыту ў беларускай папуляцыі ацаніць фармаатыўнасць генетычных маркераў для ранняй дыягностыкі хваробы, прагназавання характарау яе плын неспрыяльных лекавых рэакцый.

Вынікі даследавання і іх навізна: упершыню ў РБ на падставе генеалагічнага аналізу вызначана частата паўторных выпадкаў РА сярод сваякоў пробандаў I ступені сваяцтва, устаноўлены рэкурэнтная рызыка РА ўклад генетычнай кампаненты ў дэтэрмінацыю фенатыпу «рэўматоідны артрыт». Выяўлены фактары генетычнай ўспрымальнасці рэзстэнтнасці да РА ў беларускай папуляцыі. Вызначаны дыферэнцыяльна-дыягнастычнае прагнастычнае значэнні шэрагу генетычных маркераў морфафзіялагчных прыкмет у дэбюце РА. Мадыфікаваны спосабы колькаснай ацэнкі цяжару, тыпу плын тэмпу прагрэсавання РА. Праведзена самаатацыя ацэнкі трафалагічнага статусу пацыентаў з РА з дапамогай антрапаметрычных метадаў. Выяўлены клічныя генетычныя прагнастычныя маркеры НПР на метатрэксат, сульфасалазн, амінахнальнавыя вытворныя, прэпараты золата, d-пенцыламан, НСЗП, ГКС. Створана АГХ – сеткавая версія электроннай медыцынскай карты стацыянарнага хворага (пасведчанне аб рэгістрацыі ў НЦУ РБ № 009 ад 23.01.2008). Распрацаваны экспертныя сстэмы прагназавання характарау плын РА ў першыя 3 гады хваробы; ЭС дыферэнцыяльнай дыягностыкі 5 СЗЗТ. Вызначаны распаўсюджанасць першаснае захворванне РА. Праведзена ацэнка смяротнасці, лятальнасці прычын смерці пры РА. Выяўлена працягласць жыцця пацыентаў з РА фактары, якія яе лмтуюць.

Вобласць ужывання: рэўматалагія.

РЕЗЮМЕ

Ягур Виктор Евгеньевич

Ревматоидный артрит: структура генетической предрасположенности, клиничко-генетические основы диагноза и прогноза

Ключевые слова: ревматоидный артрит, рекуррентный риск, генетические маркеры, морфофизиологические маркеры, тяжесть РА, индексы прогрессирования РА, прогноз течения РА, прогноз НПР на лекарства, дифференциальный диагноз, автоматизированная история болезни, СЗСТ, ССА.

Объект исследования: 590 пациентов с РА (2625 наблюдений в динамике), 388 пациентов с СЗСТ (СКВ, СС), 359 пациентов с ССА (пАС, ПсА, РеА).

Предмет исследования: генетические и морфофизиологические маркеры восприимчивости и устойчивости к РА, преваленс и рекуррентный риск РА, тяжесть, течение и исходы РА, прогнозирование патокинеза РА и НПР на лекарства, дифференциально-диагностическая ценность генетических маркеров.

Цель исследования: определить структуру генетической предрасположенности к ревматоидному артриту в белорусской популяции и оценить информативность генетических маркеров для ранней диагностики болезни, прогнозирования характера ее течения и неблагоприятных лекарственных реакций.

Результаты исследования и их новизна: впервые в РБ на основании генеалогического анализа определена частота повторных случаев РА среди родственников пробандов I степени родства, установлены рекуррентный риск РА и вклад генетической компоненты в детерминацию фенотипа «ревматоидный артрит». Выявлены факторы генетической восприимчивости и резистентности к РА в белорусской популяции. Установлено дифференциально-диагностическое и прогностическое значение ряда генетических маркеров и морфофизиологических признаков в дебюте РА. Модифицированы способы количественной оценки тяжести, типа течения и темпа прогрессирования РА. Проведено соматотипирование и оценка трофологического статуса пациентов с РА с помощью антропометрических методов. Выявлены клинические и генетические предикторы НПР на метотрексат, сульфасалазин, аминохинолиновые производные, препараты золота, d-пеницилламин, НПВП, ГКС. Создана АИБ – сетевая версия электронной медицинской карты стационарного больного (свидетельство о регистрации в НЦИС РБ № 009 от 23.01.2008). Разработаны экспертные системы прогнозирования характера течения РА в первые 3 года болезни; ЭС дифференциальной диагностики 5 СЗСТ (РА, СКВ, СС, ДПМ, УП). Определены

преваленс и инциденс РА. Проведена оценка смертности, летальности и причин смерти при РА. Установлена продолжительность жизни пациентов с РА и факторы, ее лимитирующие.

Область применения: ревматология.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

ABSTRACT

Yagur Viktor Evgenevich

Rheumatoid arthritis: genetic susceptibility structure, clinicogenetic basis of diagnosis and prognosis

Key words: rheumatoid arthritis (RA), recurrent risk, genetic markers, morphophysiological markers, RA severity, RA progression index, RA course prognosis, adverse drug reaction (ADR) prognosis, differential diagnosis, computer-aided medical report (CAMR), connective tissue diseases (CTD), seronegative spondyloarthritis (SSA).

Study object: 590 RA patients (2625 dynamic observations), 388 CTD patients (SLE, SS), 359 SSA patients (pAS, PsA, ReA).

Study subject: genetic and morphophysiological markers of susceptibility and resistance to RA, prevalence and recurrent risk of RA, RA severity, course and outcomes, prognosis of RA pathokinesis and adverse drug reactions in RA patients, genetic markers information value for the differential diagnosis.

Study purpose: to determine the structure of genetic susceptibility to RA in Byelorussian population and to estimate the genetic markers information value for the early disease diagnosis, prediction of its course pattern and adverse drug reactions.

Study results and their novelty: the incidence rate of recurrent RA among the first degree relatives of probands on the basis of genealogical analysis has been determined for the first time in the Republic of Belarus (RB), RA recurrent risk and genetic component contribution to the determination of RA phenotype have been determined. Genetic factors of susceptibility and resistance to RA in Byelorussian population have been revealed. Information value of a number of genetic and morphophysiological parameters for the differential diagnosis and prognosis in RA début has been determined. Tools of the quantitative assessment of RA severity, course pattern and progression rate have been modified. Somatotyping and trophological status assessment in RA patients by means of anthropometric methods have been performed. Clinical and genetic predictors of ADRs associated with methotrexate, sulfasalazine, antimalarial agents, gold compounds, d-penicillamine, NSAIDs and glucocorticoids usage have been revealed. CAMR has been developed as the network version of electronic medical history of hospital patient (certificate of registration in SCIS of RB № 009 of 23.01.2008). Expert systems for prognosis of RA course pattern in the first 3 years of disease and expert systems for the differential diagnosis of 5 CTD have been developed. RA prevalence and incidence have been determined. Assessment of mortality, lethality and death causality in RA has been performed. RA patients survival time and its limiting factors have been determined.

Field of application: rheumatology.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 26.09.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,77. Тираж 60 экз. Заказ 684.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ