DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.83.15913
УДК 616.72-036.11:547.857]-07-092

О.В. Синяченко
М.В. Єрмолаєва
К.В. Лівенцова
С.М. Верзілов
Т.Ю. Алієва
Ю.О. Потапов
В.В. Пилипенко
Д.М. Федоров

Донецький національний медичний університет, м. Лиман

Ключові слова: *артрит ревматоїдний, перебіг, патогенез, кров, синовій, легеневий експірат, молекули середньої маси.*

МІСЦЕ СЕРЕДНЬОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК У КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПОБУДОВАХ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Актуальність. *У хворих на ревматоїдний артрит (РА) зміни рівнів молекул середньої маси (МСМ) різних фракцій у біологічних рідинах гіпотетично можуть визначати розвиток вісцеритів, характер кістководеструктивних суглобових ушкоджень і темпи прогресування захворювання, але ці питання є маловивченими.* ***Мета і завдання дослідження:*** *встановити клінікопатогенетичну значимість МСМ різних фракцій у біологічних рідинах хворих на РА, вивчити клініко-лабораторні та рентгеносонографічні чинники, що їх визначають, обґрунтувати інформативні прогностичні критерії.* ***Матеріали та методи.*** *Під спостереженням перебували 105 хворих на РА. МСМ визначали скринінговим методом з осадженням білків трихлороцтовою кислотою і визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинною фракцією.* ***Результати.*** *РА супроводжується підвищенням у сироватці крові концентрацій окремих фракцій МСМ, що пов'язано із загальною активністю захворювання та артикулярного синдрому, зокрема наявністю окремих кістководеструктивних суглобових ушкоджень і системних проявів захворювання. Зі змінами концентрацій середньомолекулярних гормонів пов'язана активність і стадійність РА, темпи його прогресування, розвиток остеопорозу, формування кістководеструктивних ушкоджень, а рівень остеокальцину виявляє прогностичну значимість.* ***Висновки:*** *окремі фракції МСМ різних біологічних рідин беруть участь у патогенетичних побудовах РА, залежать від клінічних, лабораторних, рентгенологічних і сонографічних ознак захворювання, можуть бути використані для прогнозування перебігу патологічного процесу, контролю ефективності лікування і розроблення нових медичних лікувальних технологій.*

АКТУАЛЬНІСТЬ

Клініко-експериментальні дослідження продемонстрували роль низько- і високомолекулярних речовин у патогенетичних побудовах ревматоїдного артриту (РА) (Meo Burt P. et al., 2018; Tootsi K. et al., 2018). У суглобах хворих накопичуються речовини з такою молекулярної масою (м.м.), які беруть участь у процесах деструкції хряща, сухожиль і зв'язок (Dickinson S.C. et al., 2013; Sheridan C. et al., 2018). Необхідно зазначити, що вміст низько- і високомолекулярних сполук у синовії корелює з їхніми рівнями в сироватці крові (Xu H. et al., 2004).

Біомаркерами РА є рівні в суглобовій рідині понад 300 метаболітів білкового, ліпідного й вуглеводного походження, зокрема середньомолекулярних речовин (Talabot-Ayer D. et al., 2012; Adams S.B. et al., 2014; Altobelli E. et al., 2017), які належать до прогнознегативних складових перебігу захворювання (Masakane I., Sakurai K., 2018). Підкреслимо, що клініко-патогенетичну роль молекул середньої маси (МСМ) при РА вивчено недостатньо, а дані суперечливі (Hampel U. et al., 2018). Гіпотетично МСМ окремих фракцій у різних біологічних рідинах (кров, синовій, легеневий експірат) можуть у хворих на РА визначати розвиток вісцеритів, характер кістководеструктивних суглобових уражень і темпи прогресування артикулярного синдрому.

МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження — встановити клініко-патогенетичну значимість середньомолекулярних сполук різних фракцій в біологічних рідинах хворих на РА, вивчити клініко-лабораторні та рентгено-сонографічні чинники, що їх визначають, зіставити з фізико-хімічними параметрами крові, синовії та експіратів, які пов'язані із вмістом високо-, середньо- й низькомолекулярних поверхнево-активних речовин, визначити інформативні прогностичні критерії.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 105 хворих на РА віком 19–69 років (у середньому — 45,5±1,16 року), серед яких 21,0% чоловіків і 79,0% — жінок. Тривалість від першої маніфестації захворювання становила 2–29 років (у середньому —10,4±0,78 року). Серопозитивність РА за ревматоїдним фактором (RF) встановлено у 77,1% кількості хворих, а за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (aCCP) — у 81,0%; I, II і III ступені загальної активності РА відповідно констатовано у 26,7; 39,3 і 34,3% випадка, а співвідношення I, II, III і IV стадій патологічного процесу становило 1:22:19:11. Системний остеопороз діагностовано у 69,5% спостережень.

Усім хворим виконували рентгенологічне дослідження легень, периферичних суглобів, крижово-здухвинних і хребцевих зчленувань (апарат «Multix-Compact-Siemens», Німеччина), проводили комп'ютерну пневмотомографію («Somazom-Emotion-6-Siemens», Німеччина), ехокардіографію («Acuson-Aspen-Siemens», Німеччина, та «Envisor-C-Philips», Нідерланди), спірографію («Master-Scope-Jaeger», Німеччина), ультразвукове обстеження опорно-рухового апарату («Envisor-Philips», Нідерланди), двоенергетичну рентгенівську остеоденситометрію проксимального відділу стегнової кістки («QDR-4500-Delphi-Hologic», США).

Індекс активності артриту (DAS) становив 4,6±0,12 в.о., прогресування суглобового синдрому (PAI) — 2,0±0,24 в.о., Лансбурі (IL) — 131,2±6,45 бала, тяжкості перебігу РА (SAI) — 87,9±2,34 в.о., остеопорозний рентгенологічний Барнетта — Нордіна (BNI) — 41,6±0,53 ´10² в.о., мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) — 1,7±0,07 –SD; показник у крові RF становив 15,0±0,83 мМО/мл, aCCP — 26,4±1,28 О/мл, С-реактивного протеїну (CRP) — 15,1±0,83 мг/л, фібриногену (FG) — 7,7±0,40 г/л. Рівень DAS визначали за формулою:

$$DAS=[(\sqrt{RI}\cdot0,54)+(J\cdot0,065)+(\ln Q\cdot0,33)+0,224]\cdot1,072+0,94,$$

де RI — індекс Річі, J — кількість болючих суглобів, Q — швидкість осідання еритроцитів. Параметр SAI вираховували за формулою: $SAI=\sqrt{LI}\cdot DAS$, а PAI визначали за формулою: $PAI=[(ARS)^2+\Sigma]:d$, де Σ — сума рентгеносонографічних ознак РА, d — тривалість клінічної маніфестації захворювання.

У сироватці крові ($_b$), синовії ($_s$) та легеневих експіратах ($_e$) спектрофотометрично («СФ46», Росія) досліджували вміст окремих фракцій МСМ при довжині хвилі 238 нм (амінопептидна фракція — AF), 254 нм (пептидна — PF), 260 нм (нуклеотидна — NF) і 280 нм (хроматофорна — CF), підраховували показник усередненої фракції МСМ (IF). Застосовували скринінговий метод, заснований на осадженні білків 10% розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинною фракцією. За допомогою біоаналізатора «Olympus-AU640» (Японія) вивчали в сироватці крові показники RF, CRP і FG, в синовіальному ліквореві — рівні CRP, загального білка, імуноглобулінів (Ig) G та M, β_2-мікроглобуліну, α_2-макроглобуліну й сечової кислоти. З використанням комп'ютерного тензіометра «PAT2-Sinterface» (Німеччина) досліджували параметри поверхневого натягу (ST) сироватки крові при «часі життя поверхні», що дорівнює 1 с (ST1) і 100 с (ST100), які відображають показники МСМ, а також співвідношення міжфазної активності (ST) при часі, який наближається до нескінченності (віддзеркалює рівень високомолекулярних речовин) та при 0,01 с (для низькомолекулярних сполук). Підраховували індекс інтегрального ступеня тяжкості накопичення в біологічних рідинах МСМ (II) за формулою: II=IF:[(ST1)–(ST100)].

Легеневі експірати (конденсат повітря, що видихується — КПВ) збирали в ранкові години за допомогою скляних приймачів, занурених у лід, що тане. Використані пристрої мали резервуари для збору слини. Після полоскання рота водою хворі в положенні сидячи спокійно дихали через рот протягом 20 хв. Для виключення носового дихання застосовували спеціальні затискачі носа. Визначали швидкість вологовиділення (ШВВ) і його об'єм (ОВВ).

Імуноферментним методом (рідер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франція) вивчали вміст у сироватці крові aCCP, а також рівень середньомолекулярних гормонів: адренокортикотропіну — AC (м.м.~4,5 кД), остеокальцину — OC (м.м.~5,8 кД), кальцитоніну — CT (м.м.~3,4 кД), інсуліну — IN (м.м.~5,8 кД), С-пептиду (м.м.~3,0 кД), трийодтироніну — T3 (м.м.~0,7 кД), тироксину — T4 (м.м.~0,8 кД), вазопресину — VP (м.м.~1,1 кД). Показник кожного гормону в крові конкретного хворого оцінювали в «0 балів» (при значенні £M±SD здорових людей контрольної групи), у випадках зміни показника від ³M±SD до <M±2SD — в «1 бал», від ³M±2SD до <M±3SD — в «2 бали», ³M±3SD — в «3 бали». Підраховували суму балів (Σ), а інтегральний індекс дисбалансу середньомолекулярних гормонів (IH) визначали за формулою: $IH=(\ln\Sigma)^2\cdot\ln IF$.

Як контроль лабораторні показники досліджено у 30 практично здорових людей віком від 18 до 62 років (в середньому — 36,5±0,41 року), серед яких — 11 чоловіків і 19 жінок. Статистичну обробку результатів досліджень проведено за допомогою програм «Microsoft Excel» і «Statistica-StatSoft» (США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки й відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона та непараметричної Кендалла, критерії дисперсії, однорідності дисперсії Брауна — Форсайта, багатофакторного аналізу Вілкоксона — Рао, відмінностей Стьюдента, а також вірогідность статистичних показників. Підраховували ступінь прогнозування пропонованого результату моделі (PPV).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники AF_b становили 821,2±10,39 О/л, PF_b — 281,6±7,60 О/л, NF_b — 276,7±9,98 О/л, CF_b — 338,4±7,51 О/л, IF_b — 427,7±7,05 О/л, ST_b — 56,1±0,39%, II_b — 56,1±0,39 в.о. Порівняно з параметрами здорових людей контрольної групи констатовано вірогідне збільшення NF, IF, AF, PF і CF на 30,6; 17,9; 17,0; 16,6 і 14,6%, що відповідно виявлено (>M+SD здорових) у 63,8; 61,9; 66,7; 53,3 і 24,8% кількості обстежених хворих. За результатами дисперсійного аналізу на рівень PF впливає позасуглобова (системна) форма РА.

Як свідчить багатофакторний аналіз Вілкоксона — Рао, на «інтегральне дзеркало» різних фракцій МСМ («середньомолекулярний пейзаж») чинять вплив значення LI. Рівень МСМ у крові хворих на РА тісно пов'язаний із тяжкістю ураження великих суглобів (колінних, плечових, кульшових), про що свідчить чіткий дисперсійний зв'язок з LI рівнів AF_b, PF_b, NF_b, CF_b і IF_b. Такі співвідношення наявні при паралельній дії на МСМ показників у крові RF. Зазначимо, що на рівень PF_b впливають ступені загальної активності захворювання та DAS, а вміст NF_b визначає PAI. Від PF_b і CF_b МСМ не залежать складові перебігу суглобового синдрому, тоді як з AF_b пов'язані PAI, а з IF_b — SAI. Виявлено прямий взаємовплив один на одного DAS і ST_b, що підтверджено й позитивною кореляцією цих показників. Значення DAS прямо корелюють з рівнями PF_b, а SAI — з IF_b. З урахуванням виконаного варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізу зроблено такі висновки, що мають певну практичну спрямованість: 1) показник ST_b>60% (>M+SD хворих) відображає високий ступінь активності РА (PPV=69,4%); 2) показник IF_b>420 О/л (>M+SD хворих) вказує на тяжкий перебіг РА (PPV=65,4%).

Як свідчить багатофакторний аналіз Вілкоксона — Рао, на інтегральні показники МСМ у крові хворих на РА впливають ураження колінних та кульшових суглобів, зміни менісків, наявність епіфізарного остеопорозу), остеокістозу, інтраартикулярних хондромних тіл. Нами відібрані ті показники перебігу РА, які з концентраціями МСМ у крові одночасно мали зв'язки однорідності дисперсії Брауна — Форсайта й непараметричного кореляційного аналізу Кендалла. Виявилося, що рівень AF_b залежить від наявності кіст Бейкера, PF_b — від внутрішньосуглобових тіл Штайді, NF_b — від хондромних тіл, CF_b — від ураження менісків, IF_b — від розвитку остеоузур, II_b — від асептичного остеонекрозу.

Біомаркерами стану організму при РА є середньомолекулярні гормони (Steckl A.J., Ray P., 2018). На тваринах з експериментальним колаген-індукованим артритом продемонстровано дисфункцію остеобластів під впливом середньомолекулярного ОС (Sun W. et al., 2018). Рівень ОС у крові хворих на РА також зростає, прямо корелюючи з концентраціями остеопротегерину й остеопонтину (Liu L.N. et al., 2019). Водночас наявні дані, згідно з якими показник остеокальцинемії обернено корелює з активністю РА і ступенем резорбції кісткової тканини (Seriolo B. et al., 2012). Середньомолекулярний СТ перешкоджає руйнуванню кісткового колагену (Moskowitz R.W., 2019), зменшує резорбцію кісток за рахунок пригнічення зрілих активних остеокластів і володіє анальгезивною дією, опосередкованою β-ендорфінами й центральною модуляцією сприйняття болю (Hamdy R.C., Daley D.N., 2012; Bhandari K.H. et al., 2015).

Показник АС у хворих на РА становив 29,5±0,73 пг/мл, ОС — 15,9±0,40 нг/мл, СТ — 7,8±0,38 пг/мл, IN — 13,1±0,34 мкМО/мл, СР — 2,1±0,12 нг/мл, Т3 — 2,9±0,08 пг/мл, Т4 — 16,3±0,48 пмоль/л, VP — 8,4±0,32 пмоль/л. Порівняно зі здоровими людьми (рис. 1) виявлено підвищення рівнів ОС в 3,0 раза на тлі зменшення параметрів АС на 17,4%, СТ на 51,5% і СР — на 51,2%, що (<M±SD> контрольної групи) відповідно встановлено у 99,1; 15,2; 82,9; 64,8% кількості хворих (рис. 2). Як свідчить багатофакторний аналіз Вілкоксона — Рао, на ітегральні показники гормонів при РА впливають позасуглобова (системна) форма захворювання, наявність остеопорозу, ревматоїдний автоімунний тиреоїдит і коморбідний цукровий діабет 2-го типу. Остеопороз супроводжується достовірно вищим (на 23,4%) рівнем у сироватці крові ОС та на 94,4% — СР, тиреоїдит характеризується зниженням у 3,7 раза показника Т4 і на 63,3% — Т3. Такі дані підтверджує однофакторний дисперсійний аналіз, який продемонстрував вплив остеопорозу на вміст у крові хворих СТ, цукрового діабету — на показник СР, тиреоїдиту — на значення Т3 і Т4.

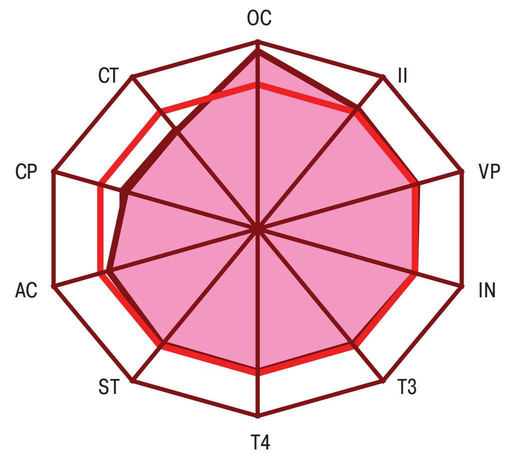


Рис. 1. Відмінності показників середньомолекулярних гормонів (In%) у крові хворих на РА і здорових людей, яких прийнято за 100%

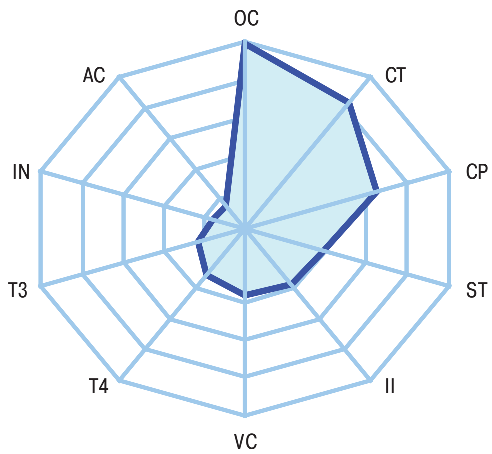


Рис. 2. Частота змін показників середньомолекулярних гормонів у крові хворих на РА (<M±SD>% здорових людей контрольної групи)

ОС і СТ мають високодостовірні різноспрямовані кореляційні зв'язки з параметром BNI та BMD. З урахуванням виконаного варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізу зроблено такий висновок: показник ОС>20 нг/мл (>M+SD хворих на РА) свідчить про розвиток системного остеопорозу і є прогнознегативною ознакою (PPV=68,5%). Тиреоїдні гормони впливають на рівень PF_b, а АС — на NF_b. Із вмістом PF_b прямо корелює показник СР, з CF_b позитивно співвідноситься концентрація ОС, а обернено — параметри СТ і IN. DAS тісно пов'язаний з ОС, СТ, IN, СР і VP. У свою чергу, тяжкість кістководеструктивних змін суглобів і BMD асоціювалися з показниками ОС, СТ і IN (рис. 3 і 4). Окрім того, DAS залежав від рівнів у крові ОС, СТ і VP, а темпи його прогресування визначали параметри ОС і СР. Зауважимо, що концентрації СР і VP впливали на формування аССР, а показник фібриногенемії був тісно пов'язаний із синтезом і виділенням АС, ОС та VP.

З урахуванням результатів виконаного варіаційного, дисперсійного й кореляційного аналізу зроблено такі висновки, які мають практичну спрямованість: 1) на загальну активність РА впливають такі середньомолекулярні гормони, як ОС, СТ, АС, IN і VP, а на активність суглобового синдрому — тільки ОС та СТ; 2) показник ОС>20 нг/мл (>M+SD хворих на РА) є прогностично несприятливим щодо темпів прогресування суглобового синдрому; 3) вміст IN>16 мкМО/мл при РА належить до чинників ризику погіршення BMD (PPV=86,0%); 4) рівень фібриногенемії >8 г/л вказує на наявність при РА середньомолекулярного гормонального дисбалансу; 5) концентрація VP>10 пкмоль/л (>M+SD здорових) визначає формування у хворих на РА серопозитивності за аССР (PPV=89,2%).

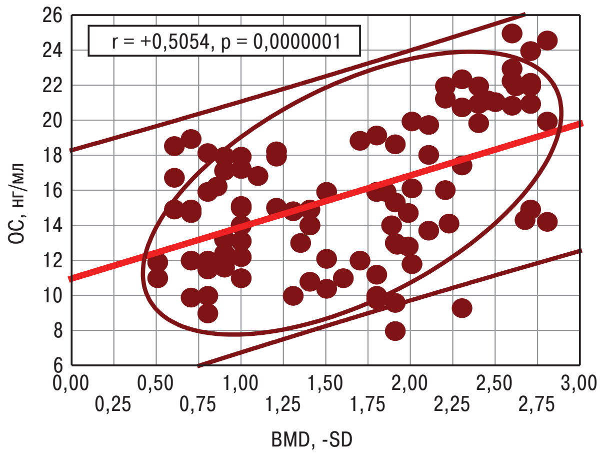


Рис. 3. Кореляційні звя'зки Пірсона показника BMD з рівнем у крові ОС у хворих на РА

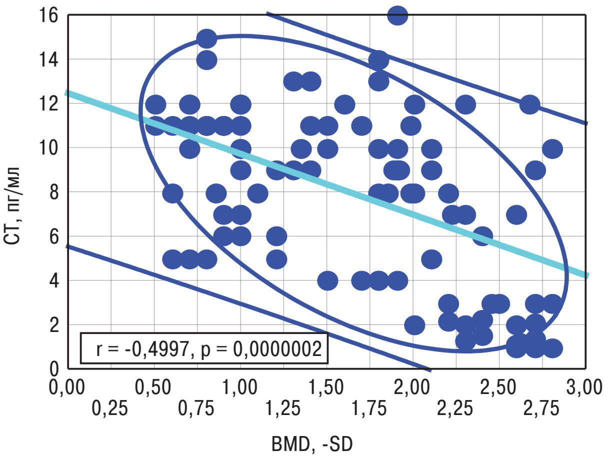


Рис. 4. Кореляційні зв'язки Пірсона показника BMD з рівнем у крові СТ у хворих на РА

Ми виокремили ті чинники перебігу РА, які одночасно з окремими гормонами мали вірогідні зв'язки показників однорідності дисперсії Брауна-Форсайта і кореляції Кендалла (тау-тест). Виявилося, що на залучення у процес колінних суглобів впливає рівень АС, плечових — Т3, ліктьових — VP, променезап'ясткових — IN. Від концентрації АС у крові обернено залежать розвиток асептичного остеонекрозу, зміни менісків та кіст Бейкера, від Т3 — субхондрального склерозу, від ОС (прямі співвідношення) — формування остеокістозу і остеоузур, від VP — інтраартикулярних кальцинатів.

Інтегральний гормональний показник ІН становив 16,5±0,70 в.о., а на його рівень достовірно впливала позасуглобова (системна) форма РА і PAI. Виконаний однофакторний дисперсійний аналіз демонструє дію ІН на показники стадійності РА, PAI, BNI і BMD. Із параметром BMD існують прямі кореляційні зв'язки Пірсона, а з BNI — обернений зв'язок. На нашу думку, рівень ІН>20 в.о. (>M+SD хворих) вказує на наявність виражених кістководеструктивних ознак РА.

Згідно з даними однофакторного дисперсійного аналізу, ІН впливає на ураження грудиноключичних, крижово-здухвинних і хребцевих зчленувань, діє на формування інтраартикулярних хондромних тіл, жирових тіл Гоффа, кіст Бейкера і розвиток дигітального артеріїту, що демонструє аналіз Брауна — Форсайта. За результатами виконаного непараметричного кореляційного аналізу Кендалла, ІН прямо співвідноситься з виникненням субхондрального склерозу, внутрішньосуглобових хондромних тіл, периферичної параартикулярної полінейропатії та дигітального артеріїту. Отже, при РА рівень ІН>20 о.е. (>M+SD хворих) є чинником ризику розвитку інтраартикулярних хондромних тіл і дигітального артеріїту.

Завдяки прямому контакту з хрящем, поверхнями кістки й синовіоцитів дослідження синовіального ліквору при РА має суттєве діагностичне значення (Awisat A. et al., 2017; Mahendran S.M. et al., 2017; Baillet A. et al., 2019). Зміни показників суглобової рідини чітко корелюють із даними морфологічного вивчення уражених суглобових тканин (Coiffier G. et al., 2018; Manzo A. et al., 2018) і ступенем апоптозу інтраартикулярних клітин (Raza K. et al., 2016). Водночас надійних диференційно-діагностичних біомаркерів синовії при патології суглобів поки не існує (Peffers M.J. et al., 2019).

У хворих на РА показники AF_s становили 406,0±4,39 О/л, PF_s — 101,2±3,05 О/л, NF_s — 38,8±1,32 О/л, CF_s — 13,9±1,20 О/л, IF_s — 139,9±2,23 О/л, $AF_{s/b}$ — 47,2±1,60%, $PF_{s/b}$ —

12,9±1,28%, $NF_{s/b}$ — 14,6±1,21%, $SF_{s/b}$ — 4,0±0,47%, ST_s — 86,2±1,61%, II_s — 76,0±10,53 в.о., $II_{s/b}$ — 30,9±1,46%. За даними багатофакторного аналізу Вілкоксона — Рао, на інтегральний рівень МСМ в синовії впливають серопозитивність захворювання за RF і aCCP. Як свідчить однофакторний дисперсійний аналіз, темпи PAI впливають на параметри NF_s, CF_s, $PF_{s/b}$, $NF_{s/b}$ і $II_{s/b}$. У свою чергу, показники $AF_{s/b}$ та $II_{s/b}$ визначають ступінь тяжкості кістково-деструктивних змін суглобів, рівні CF_s, $PF_{s/b}$ та $CF_{s/b}$ — SAI, $AF_{s/b}$ — BMD. Існує прямий кореляційний зв'язок Пірсона показника $PF_{s/b}$ із вмістом у крові RF, тоді як достовірні обернені співвідношення PF_s і CF_s стосуються CRP, а NF_s — рівня FG у сироватці крові.

У суглобовому ліквoрі концентрація загального білка становила 31,5±1,68 г/л, CRP — 11,7±0,93 мг/л, IgG — 17,4±0,26 ммоль/л, IgM — 3,0±0,18 ммоль/л, β_2-мікроглобуліну — 3,8±0,20 нг/мл, α_2-макроглобуліну — 1,1±0,06 г/л, сечової кислоти — 27,3±0,98 мкмоль/л. У хворих на РА вміст у синовії МСМ всіх фракцій прямо корелює з рівнем у цій біологічній рідині високомолекулярного IgG (м.м.~150 кД). Зазначене стосується AF_s, PF_s, NF_s, CF_s, IF_s, $NF_{s/b}$, $CF_{s/b}$, $II_{s/b}$.

Дисперсійний аналіз продемонстрував вплив на показники NF_s, CF_s, IF_s, $NF_{s/b}$, $CF_{s/b}$ та $II_{s/b}$. З урахуванням виконаного варіаційного, дисперсійного й кореляційного аналізу зроблено такий висновок: рівень у синовіальному ліквoрі хворих на РА IgG>17 ммоль/л (>M+SD хворих) свідчить про накопичення в ньому МСМ різних фракцій (PPV=88,2%). Нами визначено ті показники МСМ синовії, які одночасно мали вірогідні дисперсійні зв'язки Брауна — Форсайта й кореляційні Кендалла з рентгеносонографічними ознаками суглобового синдрому. Виявилося, що наявність у хворих на РА артрокальцинатів прямо впливає на показник CF_s, а жирових тіл Гоффа — на рівень IF_s. У свою чергу, від значень в артикулярній рідині $AF_{s/b}$ та $II_{s/b}$ залежить формування остеоузур, а від $NF_{s/b}$ та $DF_{s/b}$ — внутрішньосуглобових хондромних тіл.

До найчастіших вісцеральних проявів РА належить специфічна патологія легень, причому у кожного четвертого хворого вона може виникати до маніфестації суглобового синдрому (Duarte A.C. et al., 2019). Перші ознаки пульмональної патології виявляються при комп'ютерній томографії високої роздільної здатності вже в самому дебюті РА (Picchianti Diamanti A. et al., 2017; Krause A., Rubbert-Roth A., 2019). Переважно захворювання супроводжується інтерстиціальним пневмонітом (Ibraheim M.K., Govindu R.R., 2020), який характеризується кількома гістопатологічними підтипами (Assayag D. et al., 2014), часто-густо проявляється тяжким перебігом, що прямо корелює зі ступенем активності суглобового синдрому і багато в чому визначає виживаність хворих (Pancaldi F. et al., 2018; Spagnolo P. et al., 2018). Прогнознегативним чинником є розвиток ревматоїдного фіброзуючого альвеоліту (Jacob J. et al., 2019) і облітеруючого бронхіоліту (Lin E. et al., 2018). Підкреслимо, що патогенез ревматоїдної пневмопатії залишається недостатньо вивченим (Poole J.A. et al., 2019).

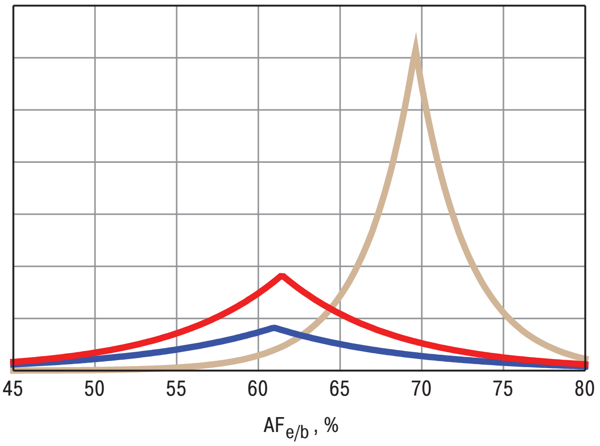
Показники AF_e у хворих на РА становили 523,7±4,96 О/л, PF_e — 76,4±2,18 О/л, NF_e — 40,0±1,98 О/л, CF_e — 13,0±1,55 О/л, IF_e — 163,3±2,48 О/л, $AF_{e/b}$ — 61,2±1,84%, $PF_{e/b}$ — 28,7±1,55%, $NF_{e/b}$ — 14,7±1,23%, $CF_{e/b}$ — 4,0±0,57%, ST_e — 72,9±2,56%, II_e — 15,0±0,52 в.о., $II_{e/b}$ — 36,4±1,38%. Порівняно зі здоровими людьми контрольної групи виявлено вірогідне підвищення рівнів $PF_{e/b}$ на 78,3%, AF_e — на 8,2%, IF_e — на 6,7%, при зменшенні параметрів $AF_{e/b}$ на 11,9%, $II_{e/b}$ — на 14,1%, ST_e на 17,6%, $NF_{e/b}$ — на 18,8%, $CF_{e/b}$ — на 25,9%, що (<M±SD> здорових людей) відповідно встановлено у 77,4; 74,2; 48,4; 71,0; 74,2; 83,9; 54,8 і 74,2% кількості хворих.

Ревматоїдний інтерстиціальний пневмоніт діагностовано у 51,6% хворих (основна група), при цьому співвідношення з фіброзуючим альвеолітом, ревматоїдними вузлами при синдромі Коліне — Каплана, облітеруючим бронхіолітом на тлі інтерстиціального процесу становило 3:2:1. Співвідношення рестриктивного, змішаного і обструктивного типів порушень функції зовнішнього дихання було 6:2:1. Систолічний тиск у легеневій артерії дорівнював 25,4±1,24 мм рт. ст., діастолічний — 7,3±0,59 мм рт. ст., легеневий судинний опір — 275,0±31,70 дин·с·см$^{-5}$, кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка серця — 2,7±0,11 см, резерв вдиху — 1,9±0,18 л, резерв видиху — 1,0±0,12 л, хвилинний обсяг дихання — 11,8±0,62 л/хв, форсована життєва ємність легень — 3,4±0,23 л, співвідношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду до життєвої ємності легень — 79,6±1,80%, ШВВ — 13,6±1,22 мл/год, ОВВ — 2,6±0,21 мл/л.

За даними багатофакторного аналізу Вілкоксона — Рао, на інтегральні показники КПВ впливають рівні середнього тиску в легеневій артерії, легеневого судинного опору і стан бронхопрохідності. Порівняно із хворими на РА без легеневої патології ревматоїдний пневмоніт супроводжувався достовірним підвищенням показника $CF_{e/b}$ в 2,1 раза, $NF_{e/b}$ — на 75,5%, ST_e — на 17,1%, $II_{e/b}$ — на 15,9% і AF_e на 4,8%. Одночасно вірогідні дисперсійні зв'язки Брауна — Форсайта і кореляційні Кендалла з параметрами функції дихання мали такі показники експіратів: систолічний тиск у легеневій артерії залежав від рівня $CF_{e/b}$, діастолічний тиск і характер бронхопрохідності — від ST_e, дихальні об'єми — від $PF_{e/b}$.

Як свідчить багатофакторний аналіз Вілкоксона — Рао, ШВВ і ОВВ впливають на інтегральний рівень МСМ у КПВ. Однофакторний дисперсійний аналіз показав вплив вологовидільної функції легень на показник ST_e. У свою чергу, від швидкості й об'єму виділення респіраторної рідини залежать показники PF_e, NF_e, IF_e і ST_e. Крім того, виявлена пряма кореляція Пірсона рівня IF_e з респіраторним характером виведення вологи.

Як добре відомо, імунодепресант цитотоксичної дії метотрексат (антагоніст фолієвої кислоти) є препаратом першої лінії при РА, знижує його темпи прогресування і збільшує тривалість життя хворих, але може бути причиною грізних ятрогенних респі-



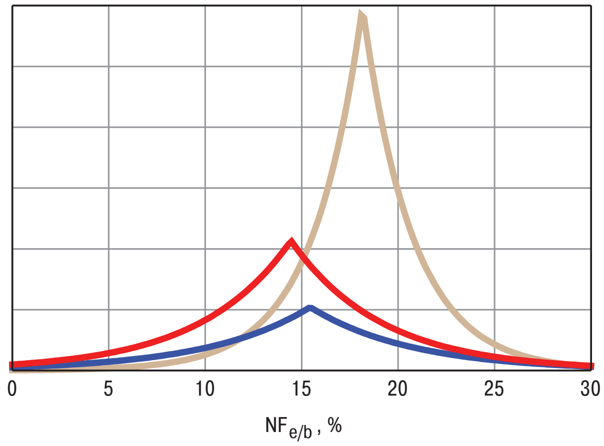


Рис. 5. Гістограми Лапласа показників експіратів у хворих на РА залежно від лікування метотрексатом (біла крива – здорові, синя – без метотрексату, червона – з метотрексатом)

раторних ускладнень терапії (Conway R., Carey J.J., 2017). До них належить розвиток інтерстиціально-фіброзуючого захворювання легень («метотрексат-пневмоніту»), який проявляється задишкою, кашлем і лихоманкою з гострим або підгострим перебігом, а морфологічно у проміжній легеневій тканині спостерігаються лімфогістіоцитарна й еозинофільна інфільтрація з неказеозними гранульомами (Fragoulis G.E. et al., 2019). Зазначимо, що формування пневмоніту при РА на тлі лікування хворих метотрексатом залишається спірним (Rojas-Serrano J. et al., 2017).

За даними багатофакторного аналізу Вілкоксона — Рао, застосування на попередніх етапах метотрексату (5–20 мг/тиж протягом 3–28 міс) впливало на інтегральне «середньомолекулярне дзеркало» експіратів. У хворих на РА, які отримували метотрексат, виявилися достовірно більшими (на 17,5%) показники в КПВ $AF_{e/b}$ і $NF_{e/b}$ (рис. 5). Хоча нами не виявлено випадків «метотрексатної легені», застосування такого цитотоксичного імунодепресанта у хворих на РА впливає на респіраторне виведення МСМ за рахунок змін концентрацій амінопептидної та нуклеотидної фракцій крові. У перспективі доцільним є вивчення рівнів МСМ в експіратах у разі метотрексаттерапії хворих на тлі поєднаного застосування фолієвої кислоти.

ВИСНОВКИ

1. РА супроводжується підвищенням концентрацій AF_b у 67% хворих, NF_b — у 64%, PF_b — у 53%, CF_b — у 25%, IF_b — у 62%, що пов'язано із загальною активністю захворювання та DAS, з ураженням великих суглобів, наявністю епіфізарного остеопорозу, остеокістозу, інтраартикулярних хондромних тіл і системних проявів захворювання, визначають поверхневий натяг крові, показники якого мають прогностичну значущість, а гіперпродукція МСМ чинить вплив на процеси остеоузурації, уражень менісків, формувань асептичного остеонекрозу, внутрішньосуглобових тіл Штайді та кіст Бейкера.

2. При РА виникає достовірне підвищення концентрації ОС у крові у 99% хворих на тлі зниження СТ в 83% випадків, СР — у 65% і АС — у 15%, що залежить від наявності остеопорозу, вісцеритів, тиреоїдиту і коморбідного цукрового діабету, причому з гормональним середньомолекулярним дисбалансом пов'язані активність і стадійність РА, темпи його прогресування, стан BMD, формування субхондрального склерозу, остеокістозу, остеоузур, остеонекрозу й артрокальцинатів, ураження менісків і розвиток кіст Бейкера, а рівень ОС володіє прогностичною значимістю.

3. Інтегральний склад середньомолекулярних сполук в синовії залежить від рівнів RF та aCCP у сироватці крові, а за темпами прогресування артикулярного синдрому пов'язані показники NF_s і CF_s МСМ, які поряд з AF_s та PF_s визначають високу активність захворювання, кістково-деструктивні зміни суглобів, формування остеоузур і внутрішньосуглобових хондромних тіл, прямо корелюють із вмістом у суглобовому ліквoрі IgG, причому CF_s прямо співвідноситься з наявністю артрокальцинатів і тіл Гоффа.

4. Інтерстиціальний пневмоніт розвивається у 52% хворих на РА, який супроводжується фіброзивним альвеолітом, ревматоїдними вузлами в легенях і облітеруючим бронхіолітом, перебіг його відбувається зі співвідношенням рестриктивного, змішаного й обструктивного типів порушень функцій зовнішнього дихання 6:2:1, з підвищенням показників AF_e у 74% хворих і рівня $PF_{e/b}$ у 77% на тлі зменшення $AF_{e/b}$ (у 71%), $NF_{e/b}$ (у 55%, $CF_{e/b}$ (у 74%) і ST_e.

5. Склад експіратів тісно взаємопов'язаний зі станом гемодинаміки малого кола кровообігу і бронхопрохідності, залежить від швидкості та обсягу респіраторного вологовиділення, а також тривалого використання в комплексному лікуванні хворих імунодепресанта цитотоксичної дії метотрексату.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Adams S.B., Nettles D.L., Jones L.C. et al. (2014) Inflammatory cytokines and cellular metabolites as synovial fluid biomarkers of posttraumatic ankle arthritis. Foot. Ankle Int., 35(12): 1241–1249.

Altobelli E., Angeletti P.M., Piccolo D., De Angelis R. (2017) Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthitis: a systematic review. Curr. Rheumatol. Rev., 13(3): 170–179.

Assayag D., Lee J.S., King T.E. (2014) Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. Medicina, 74(2): 158–165.

Awisat A., Slobodin G., Jiries N. et al. (2017) Pseudoseptic arthritis with low synovial fluid glucose in familial mediterranean fever. Isr. Med. Assoc. J., 19(7): 461–462.

Baillet A., Trocme C., Romand X. et al. (2019) Calprotectin discriminates septic arthritis from pseudogout and rheumatoid arthritis. Rheumatology, 58(9): 1644–1648.

Bhandari K.H., Asghar W., Newa M. et al. (2015) Evaluation of bone targeting salmon calcitonin analogues in rats developing osteoporosis and adjuvant arthritis. Curr. Drug Deliv., 12(1): 98–107.

Coiffier G., Ferreyra M., Albert J.D. et al. (2018) Ultrasound-guided synovial biopsy improves diagnosis of septic arthritis in acute arthritis without enough analyzable synovial fluid: a retrospective analysis of 176 arthritis from a French rheumatology department. Clin. Rheumatol., 37(8): 2241–2249.

Conway R., Carey J.J. (2017) Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. Panminerva Med., 59(1): 33–46.

Dickinson S.C., Vankemmelbeke M.N., Buttle D.J. et al. (2013) Cleavage of cartilage oligomeric matrix protein (thrombospondin-5) by matrix metalloproteinases and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs. Matrix Biol., 22(3): 267–278.

Duarte A.C., Porter J.C., Leandro M.J. (2019) The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. Rheumatology, 58(11): 2031–2038.

Fragoulis G.E., Nikiphorou E., Larsen J. (2019) Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment. Front Med., 23(6): 00238.

Hamdy R.C., Daley D.N. (2012) Oral calcitonin. Int. J. Womens Health, 4(4): 471–479.

Hampel U., Sesselmann S., Iserovich P. (2018) Chemokine and cytokine levels in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fluid. J. Immunol. Methods, 396(1–2): 134–139.

Ibraheim M.K., Govindu R.R. (2020) Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. Am. J. Med. Sci., 359(5): 312–313.

Jacob J., Hirani N., van Moorsel C.H.M. et al. (2019) Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. Eur. Respir. J., 53(1): 1800869.

Krause A., Rubbert-Roth A. (2019) Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Z. Rheumatol., 78(3): 228–235.

Lin E., Limper A.H., Moua T. (2018) Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: analysis of a single-center case series. BMC Pulm. Med., 18(1): 105–109.

Liu L.N., Mao Y.M., Zhao C.N. et al. (2019) Circulating levels of osteoprotegerin, osteocalcin and osteopontin in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Immunol. Invest., 48(2): 107–120.

Mahendran S.M., Oikonomopoulou K., Diamandis E.P., Chandran V. (2017) Synovial fluid proteomics in the pursuit of arthritis mediators: An evolving field of novel biomarker discovery. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 54(7–8): 495–505.

Manzo A., Bugatti S., Caporali R., Montecucco C. (2018) Histopathology of the synovial tissue: perspectives for biomarker development in chronic inflammatory arthritides. Reumatismo, 70(3): 121–132.

Masakane I., Sakurai K. (2018) Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. Nephrol. Dial. Transplant., 33(3): 12–21.

Meo Burt P., Xiao L., Hurley M.M. (2018) FGF23 regulates Wnt/β-catenin signaling-mediated osteoarthritis in mice overexpressing high-molecular-weight FGF2. Endocrinology, 159(6): 2386–2396.

Moskowitz R.W. (2019) Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. Semin. Arthritis Rheum., 30(2): 87–99.

Pancaldi F., Sebastiani M., Cassone G. et al. (2018) Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis. Comput. Biol. Med., 96(5): 91–97.

Peffers M.J., Smagul A., Anderson J.R. (2019) Proteomic analysis of synovial fluid: current and potential uses to improve clinical outcomes. Expert. Rev. Proteomics, 16(4): 287–302.

Picchianti Diamanti A., Markovic M., Argento G. et al. (2017) Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. Ther. Adv. Respir. Dis., 11(1): 64–72.

Poole J.A., Thiele G.M., Janike K. et al. (2019) Combined collagen-induced arthritis and organic dust-induced airway inflammation to model inflammatory lung disease in rheumatoid arthritis. J. Bone Miner. Res., 34(9): 1733–1743.

Raza K., Scheel-Toellner D., Lee C.Y. et al. (2016) Synovial fluid leukocyte apoptosis is inhibited in patients with very early rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther., 8(4): 120.

Rojas-Serrano J., Herrera-Bringas D., Pérez-Román D.I. (2017) Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. Clin. Rheumatol., 36(7): 1493–1500.

Seriolo B., Ferretti V., Sulli A. et al. (2012) Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients. Ann. NY Acad. Sci., 966(6): 502–507.

Sheridan C. (2018) Low-molecular-weight albumin drug touted for severe osteoarthritis. Nat. Biotechnol., 36(4): 293.

Spagnolo P., Lee J.S., Sverzellati N. et al. (2018) The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol., 70(10): 1544–1554.

Steckl A.J., Ray P. (2018) Stress biomarkers in biological fluids and their point-of-use detection. ACS Sens., 10(3): 2025–2044.

Sun W., Meednu N., Rosenberg A. et al. (2018) B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation. Nat. Commun., 9(1): 5127.

Talabot-Ayer D., McKee T., Gindre P. et al. (2012) Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. Joint Bone Spine, 79(1): 32–37.

Tootsi K., Kals J., Zilmer M. et al. (2018) Medium- and long-chain acylcarnitines are associated with osteoarthritis severity and arterial stiffness in end-stage osteoarthritis patients: a case-control study. Int. J. Rheum. Dis., 21(6): 1211–1218.

Xu H., Geddes R., Roberts-Thomson P.J. (2004) Low molecular weight IgM and CD5 B lymphocytes in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 53(6): 383–390.

МЕСТО СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСТРОЕНИЯХ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Е.В. Ливенцова, С.Н. Верзилов, Т.Ю. Алиєва, Ю.А. Потапов, В.В. Пилипенко, Д.М. Федоров

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

Резюме. ***Актуальность.*** *У больных ревматоидным артритом (РА) изменения уровней молекул средней массы (МСМ) различных фракций в биологических жидкостях гипотетически могут определять развитие висцеритов, характер костно-деструктивных суставных повреждений и темпы прогрессирования заболевания, но эти вопросы малоизучены.* ***Цель и задачи исследования:*** *установить клинико-патогенетическую значимость МСМ различных фракций в биологических жидкостях больных РА, изучить определяющие клинико-лабораторные и рентгено-сонографические факторы,* обосновать информативные прогностические критерии. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 105 больных. МСМ определяли скрининговым методом с осаждением белков трихлоруксусной кислотой и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракцией. **Результаты.** РА сопровождается повышением в сыворотке крови концентраций отдельных фракций МСМ, что связано с активностью заболевания и артикулярного синдрома, в частности отдельных костнодеструктивных суставных повреждений и системных проявлений заболевания. С изменениями среднемолекулярных гормонов связана активность и стадийность РА, темпы его прогрессирования, развитие остеопороза, формирование костно-деструктивных повреждений, а уровень остеокальцина обнаруживает прогностическую значимость. **Выводы:** отдельные фракции МСМ различных биологических жидкостей участвуют в патогенетических построениях РА, зависят от клинических, лабораторных, рентгенологических и сонографических признаков заболевания, могут быть использованы для прогнозирования течения патологического процесса, контроля эффективности лечения и разработки новых медицинских лечебных технологий.

Ключевые слова: артрит ревматоидный, течение, патогенез, кровь, синовий, легочный экспират, молекулы средней массы.

THE PLACE OF MEDIUM MOLECULAR COMPOUNDS IN THE CLINICAL-PATHOGENETIC STRUCTURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov, T.Yu. Aliieva, Yu.O. Potapov, V.V. Pylypenko, D.M. Fedorov

Donetsk National Medical University, Lyman

Abstract. ***Relevance.*** *In patients with rheumatoid arthritis (RA), changes in the levels of middle mass molecules (MMM) of various fractions in biological fluids hypothetically can determine the development of viscerites, the nature of bone-destructive joint injuries and the rate of progression of the disease, but these issues remain unexplored. The purpose and objectives of the study: to establish the clinical and pathogenetic significance of MMM of various fractions in the biological fluids of patients with RA, to study the determining clinical, laboratory and X-ray sonographic factors, to substantiate informative prognostic criteria.* ***Materials and methods.*** *105 patients with RA were under observation. To determine MMM, a screening method was used with the precipitation of proteins with trichloroacetic acid and the determination of the light absorption spectra by the acid-soluble fraction.* ***Results.*** *RA is accompanied by an increase in the serum concentrations of certain fractions of MMM, which is associated with the activity of the disease and the articular syndrome, in particular certain bone-destructive articular injuries and systemic manifestations of the disease. The activity and staging of RA, the rate of its progression, the development of osteoporosis, the formation of bone-destructive lesions are associated with changes in the average molecular hormones, and the level of osteocalcin has prognostic significance.* ***Conclusions:*** *individual fractions of MMM from various biological fluids are involved in the pathogenetic constructions of RA, depend on clinical, laboratory, radiological and sonographic signs of the disease, can be used to predict the course of the pathological process, monitor the effectiveness of treatment and develop new medical treatment technologies.*

Key words: arthritis rheumatoid, course, pathogenesis, blood, synovium, pulmonary expirates, middle mass molecules.

Адреса для листування:
Синяченко Олег Володимирович
84404, Донецька обл., Лиман,
вул. Привокзальна, 27
Донецький національний медичний університет,
кафедра внутрішньої медицини № 1
E-mail: synyachenko@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Протизапальна терапія може покращувати перебіг серцево-судинних захворювань

Підготувала Н.О. Савельєва-Кулик

Клональний гемопоез — явище, широко розповсюджене серед осіб похилого віку, — виникає внаслідок соматичних мутацій, які зумовлюють проліферативні переваги гемопоетичних клітин. Клональний гемопоез підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту незалежно від існуючих традиційних несприятливих чинників. Згідно з даними нового дослідження, проведеного співробітниками Медичного центру Колумбійського університету (Columbia University Medical Center), США, лікування, спрямоване на пригнічення запального процесу, може стати ефективним способом попередження серцево-судинних захворювань в осіб з віковими гематологічними змінами.

У дослідженні простежено молекулярні механізми, які призводили до вказаних змін, включаючи активацію інфламасоми AIM2, комплексу прозапальних протеїнів. Автори роботи зазначили, що застосування препарату канакінумаб можливо рекомендувати в терапії пацієнтів з підтвердженими проявами клонального гемопоезу, викликаного мутацією гену *JAK2*. Призначення препарату навіть за незмінних умов ризику інфекційних ускладнень могло би забезпечити більшу користь стосовно прогнозованих серцево-судинних наслідків.