

В.Н. Коваленко¹
Д.Г. Рекалов²

¹Национальный научный центр «Институт кардиологии им. М.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев

²Запорожский государственный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. *Обследовано 56 лиц с длительностью ревматоидного артрита не более 6 мес в сравнении с 21 пациентом с ревматоидным артритом с анамнезом болезни >12 мес, а также с 24 практически здоровыми лицами. Показано, что у больных с ранними проявлениями ревматоидного артрита повышен титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду, что сопровождалось наличием эрозий суставов кисти по данным магнитно-резонансной томографии, снижением качества жизни. Выявлена взаимосвязь между уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду и костно-суставными изменениями у больных ревматоидным артритом.*

Ключевые слова:

ревматоидный артрит, цитокины, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, качество жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых по клиническому течению воспалительных заболеваний суставов, занимая в структуре ревматической патологии около 10%, представляя не только медицинскую, но и экономическую проблему, поскольку дебют заболевания в большинстве случаев наблюдается у лиц трудоспособного возраста (Коваленко В.М., Корнацкий В.М., 2008). В основе заболевания — персистирующее воспаление мелких суставов с формированием деструктивного полиартрита, а также патология иммунной системы с внесуставными клиническими проявлениями (Балабанова Р.М., 1997).

Представляет интерес изучение особенностей развития заболевания на ранних его стадиях (от 6 нед до 12 мес заболевания), поскольку максимальная эффективность патогенетически обусловленной терапии РА может быть достигнута в первые месяцы течения патологического процесса (Smolen J.S. et al., 2003).

Цель исследования — изучение лабораторных, инструментальных показателей, анкетирования пациентов с дальнейшим выделением имеющих наиболее важное значение в ранней диагностике патологического процесса у больных РА.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование были включены 56 пациентов (31 женщина и 25 мужчин, средний возраст — $47,6 \pm 1,6$ года, с верифицированным диагнозом РА (Arnett F.C. et al., 1988). Длительность заболевания у обследованных лиц не превышала 6 мес. В качестве контроля был обследован 21 пациент с анамнезом РА >12 мес (13 женщин и 8 мужчин, средний возраст — $46,9 \pm 1,6$ года) — 1-я контрольная группа. Во 2-ю контрольную группу вошли 24 человека (12 женщин и 12 мужчин, средний возраст — $43,3 \pm 1,4$ года) без признаков органического поражения костно-суставной системы. Контрольные группы были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой.

Всем обследуемым лицам проводили исследование лабораторных показателей крови (интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , антител к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП) методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемым к диагностическим наборам инструкций.

Обследуемым проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) — исследование области кисти и запястья доминирующей руки на аппарате «Горизонт GE Signa» (1,5 Тл) с приспособлением для изучения области запястья (Medical Devices), анализировали T1-взвешенные изображения коронарных и аксиальных срезов, а также T2-взвешенные изображения после инъекций гадолиния.

Для оценки активности патологического процесса у пациентов с РА проводили подсчет индекса DAS28 (Man der Heijde D.M., Jacobs J.W., 1998), включающего счет болезненных и припухлых суставов из 28 возможных, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Для оценки качества жизни пациентов с РА использовали опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS Inc. 16.0. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney, статистически значимыми считали расхождения при значениях $p < 0,05$. Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, осуществляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что у пациентов основной группы уровень показателя ИЛ-1 β был достоверно выше, чем во 2-й контрольной группе (табл. 1) на 478,15%. У па-

циентов с длительным диагнозом РА (1-я контрольная группа) уровень ИЛ-1β был достоверно выше, чем в основной группе на 35,37%. Эти данные дают основание предположить прогрессирующий рост рассматриваемого показателя по мере увеличения длительности заболевания. Как видно из приведенной таблицы, между практически здоровыми лицами и пациентами с ранними проявлениями РА отмечена многократная разница по уровню ИЛ-1β, в то время, как дальнейший рост данного цитокина по мере увеличения длительности заболевания замедлялся.

Таблица 1

Характеристика лабораторных показателей у обследованных лиц

| Показатель | Контрольная группа | | Основная группа (n=56) |
|--------------|--------------------|-------------|------------------------|
| | 1-я (n=21) | 2-я (n=24) | |
| ИЛ-1β, пг/мл | 223,52±13,74 | 28,56±2,11* | 165,12±10,15** |
| ИЛ-6, пг/мл | 75,28±3,06 | 5,23±0,48* | 69,44±5,03* |
| ФНО-α, пг/мл | 463,55±26,17 | 41,11±2,05* | 229,62±11,27** |
| аЦЦП, ЕД | 140,5±5,2 | 11,05±1,21* | 134,2±7,7* |

В табл. 1 и 2: *различие с 1-й контрольной группой достоверно (p<0,05); **различие со 2-й контрольной группой достоверно (p<0,05).

Содержание ИЛ-6 у лиц с ранним РА было достоверно выше, чем во 2-й контрольной группе (см. табл. 1), при сравнении с 1-й контрольной группой статистически значимых различий не получено. По мере прогрессирования РА отмечен неуклонный рост уровня ФНО-α в плазме крови. Данный показатель у пациентов основной группы в несколько раз превышал соответствующее значение у практически здоровых лиц, тогда как уровень ФНО-α в 1-й контрольной группе был практически в 2 раза выше данных основной группы.

Титр анти-ЦЦП был повышен как в основной, так и 1-й контрольной группе, между ними достоверных различий не выявлено. В то же время, значение у участников 2-й контрольной группы было существенно ниже.

Далее представлены результаты МРТ-исследования области кисти и запястья доминирующей руки. Со стороны запястных, основания пястных костей зафиксированы изменения костных и соединительно-тканых элементов (суставной сумки, сухожилий). В основной группе эрозии были зарегистрированы у 26 (46,43%) лиц, в то же время при рентгенологическом исследовании подобные костные изменения отмечали в 5 (8,93%) случаях. При подсчете количества эрозий в основной группе среднее их число составило 12,5±1,7. Синовиты по данным Т2-взвешенных изображений выявлены в основной группе у 38 (67,85%), тендиниты — у 51 (91,07%) пациентов. Соответствующие МРТ-исследования в 1-й контрольной группе показали, что эрозии выявлены у всех пациентов, хотя при рентгенологическом исследовании они отмечены у 40 (71,43%) пациентов, среднее число эрозий в этой группе составило 24,0±1,8. Количество синовитов и тендинитов в 1-й контрольной группе составило 71,43 и 90,48% соответственно.

С помощью подсчета индекса DAS28 оценена активность патологического процесса в исследуемых группах (табл. 2). Этот показатель рассчитывается на основании суммарной оценки счета болезненных и припухших суставов из 28 возможных,

СОЭ, а также общей оценке состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Таблица 2

Характеристика опросников активности патологического процесса и качества жизни у обследованных лиц

| Показатель | Контрольная группа | | Основная группа (n=56) |
|------------|--------------------|------------|------------------------|
| | 1-я (n=21) | 2-я (n=24) | |
| DAS28 | 3,1±0,2 | — | 2,8±0,3 |
| HAQ | 43,06±1,98 | 5,23±0,48* | 36,15±2,21** |

У пациентов 1-й контрольной группы показатель DAS28 был выше, чем в основной группе, хотя достоверных различий не выявлено. В 1-й контрольной группе РА преобладала умеренная и высокая активность, низкая активность отмечена только у 2 (10%) больных, тогда как среди лиц основной группы чаще отмечали пациентов с умеренной активностью — 23 (41%) человека. Во 2-й контрольной группе, учитывая отсутствие воспалительных изменений со стороны суставов, активность по DAS не оценивали. Эти данные свидетельствуют о том, что длительность заболевания не оказывает существенного влияния на активность патологического процесса у больных РА.

Ниже приведены данные, характеризующие качество жизни пациентов с РА. При расчете интегрального показателя HAQ учитывались такие клинические признаки, как возможность самообслуживания: одевания и ухода за собой, утреннего подъема, приема пищи, прогулки, проведения гигиены, достижимого радиуса действий, силы кистей, а также прочих видов деятельности (Ramey D.R. et al., 1995). Данный показатель был минимальным у практически здоровых лиц, у пациентов основной группы отмечено значительно более высокое значение, указывая на выраженное снижение качества жизни данной категории больных. Отмечено, что у лиц основной группы данный показатель достоверно (на 16%) отличался от соответствующего значения не только практически здоровых лиц, но и пациентов 1-й контрольной группы. Таким образом, длительность заболевания имеет значение для изменения качества жизни.

Для определения основных факторов, оказывающих влияние на развитие патологического процесса у пациентов с РА на ранних стадиях заболевания, был проведен корреляционный анализ. Показателем, с которым проводилось сравнение, был выбран анти-ЦЦП, поскольку он является высокоспецифичным маркером ранних этапов РА. В процессе проведения анализа отмечено, что с показателем анти-ЦЦП у лиц основной группы тесно коррелировало количество эрозий по данным МРТ (r=0,51; p=0,012).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе проведено изучение особенностей клинического течения РА с использованием ряда лабораторных, инструментальных исследований, стандартных опросников. Использование β-фракции ИЛ-1 обосновано тем, что последний является индикатором острого и хронического воспаления (Braquet P. et al., 1989). Из многочисленных функций, которые выполняет данный цитокин у изучаемых нами пациентов,

следует указать стимуляцию и поддержание синтеза провоспалительных простагландинов, экспрессию молекул адгезии на синовии, потенцирование оксидативного стресса, активную неоваскуляризацию синовиальной оболочки (Verstrepen L. et al., 2008). Важным моментом функциональной активности данного цитокина является индукция синтеза ИЛ-6, который опосредованно через гепатоциты способствует гиперпродукции острофазовых белков (фибриноген, С-реактивный белок и др.), а также активизирует процессы остеопороза, способствует дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки и синтезу ревматоидного фактора (Heinrich P.C. et al., 1990). По данным нашего исследования, содержание ИЛ у пациентов основной группы и первой контрольной группы существенно превышали соответствующие значения группы практически здоровых лиц. В тесном взаимодействии с цитокинами состоит ФНО- α . Последовательность секреции цитокинов при воспалении начинается с ФНО- α , затем ИЛ-1 и ИЛ-6 (Hesse D.G. et al., 1988; van Deventer S.J. et al., 1990), потом ИЛ-6 начинает подавлять активность других вышеуказанных цитокинов (Schindler R. et al., 1990) и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (Lyson K., McCann S.M., 1991), таким образом регулируя воспалительный процесс. ИЛ-6 тесно связан с некоторыми клиническими симптомами РА — данный цитокин коррелирует не только с уровнем СОЭ и С-реактивного белка (van Leeuwen M.A. et al., 1995), но и выраженностью генерализованного или околосуставного остеопороза, часто отмечаемого при тяжелом течении заболевания (Tanabe M. et al., 1994; Kotake S. et al., 1996). Кроме того, по данным ряда клинических исследований, применение рекомбинантных антител к ИЛ-6 сопровождается улучшением как клинических, так и лабораторных показателей (Wendling D. et al., 1993).

Еще одним важным лабораторным показателем, имеющим ведущее значение в ранней диагностике РА, является уровень анти-ЦЦП (Schellekens G.A. et al., 2000), поскольку его чувствительность сходна с традиционным ревматоидным фактором, а специфичность достигает 99% (Zendman A.J. et al., 2004). В ряде работ показано, что наличие анти-ЦЦП предвещает развитие РА у здоровых людей (Nielen M.M.J. et al., 2004) и трансформацию недифференцированного артрита в РА (van Gaalen F.A. et al., 2004). В основе высокой специфичности анти-ЦЦП для РА лежит взаимосвязь между HLA-гаплотипом, характерным для РА, и выработкой антител к цитруллинированным белкам. Подобная комбинация указанных признаков рассматривается в качестве фактора высокого риска развития РА (Vossenaar E.R., Robinson W.H., 2005). Предположительно анти-ЦЦП участвуют в патогенезе РА (van Boekel M.A. et al., 2002), учитывая ассоциацию цитруллинирования с апоптозом, а также появление анти-ЦЦП до развития клинической картины. По результатам многоцентровых исследований (Kastbom A. et al., 2004; Ronnelid J. et al., 2005) уровень анти-ЦЦП стабильный в первые годы РА, наличие анти-ЦЦП при ранней диагностике РА является прогностическим признаком более агрессивного

течения заболевания, что в дальнейшем проявляется прогрессирующим рентгенологическим изменениям независимо от проводимой терапии. В дальнейшем анти-ЦЦП не отражает изменения активности заболевания. По нашим данным достоверной разницы между уровнем анти-ЦЦП между лицами основной и 1-й контрольной группы не выявлено.

Использование метода МРТ для оценки костно-суставных структур у больных РА помогает определить патологические изменения (эрозия, синовит, тединит) в дебюте заболевания, превышая диагностическую значимость рентгенологического исследования (Gilkeson G. et al., 1988). При МРТ в дебюте чаще определяются эрозии, характеризующие прогрессирующее заболевание, их количество с длительностью заболевания увеличивается (McQueen F.M. et al., 1998). Кроме того, через 12 мес увеличивается количество пациентов, у которых эрозии определяются рентгенологическим методом (Heinrich P.C. et al., 1990).

В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа оценивали взаимосвязь между значением показателя анти-ЦЦП, а также другими параметрами проведенных исследований. Как видно из приведенных данных, наибольшую диагностическую ценность в ранней диагностике РА представляет уровень анти-ЦЦП, учитывая его тесную корреляцию с количеством эрозий, поэтому данный параметр служит своеобразным маркером прогрессирования патологического процесса.

ВЫВОДЫ

У больных на ранних стадиях РА отмечено повышение уровня анти-ЦЦП и провоспалительных цитокинов.

Лабораторные изменения у этих пациентов сопровождались наличием эрозий и специфических изменений соединительной ткани по данным МРТ.

У больных с ранними проявлениями РА чаще отмечалась умеренная активность патологического процесса, а также снижение качества жизни.

Костно-суставные изменения у больных РА коррелировали с уровнем анти-ЦЦП, подтверждая возможность использования для ранней диагностики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Балабанова Р.М.** (1997) Ревматоидный артрит. В кн.: В.А. Насонова, Н.Б. Бунчук (ред.) Ревматические болезни., Москва, Медицина, с. 257–294.
- Коваленко В.М., Корнацкий В.М.** (2008) Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз. Аналітично-статистичний посібник. Київ, с. 66–79.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al.** (1988) The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315–324.
- Braquet P., Paubert-Braquet M., Bourgain R. et al.** (1989) PAF/cytokine auto-generated feedback networks in microvascular immune injury: consequences in shock, ischemia and graft rejection. *J. Lipid Mediators.*, 1–38.
- Gilkeson G., Polisson R., Sinclair H. et al.** (1988) Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol.*, 15: 1361–1366.

Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.*, 265: 621–636.

Hesse D.G., Tracey K.J., Fong Y. et al. (1988) Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 166: 147–153.

Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T. (2004) Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1085–1089.

Kotake S., Sato K., Kim K.J. et al. (1996) Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J. Bone Miner. Res.*, 11: 88–95.

Lyson K., McCann S.M. (1991) The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release *in vivo* and *in vitro*. *Neuroendocrinology*, 54: 262–266.

Man der Heijde D.M., Jacobs J.W. (1998) The original «DAS» and the «DAS28» are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al., *Arthritis Rheum.*, 41(5): 942–945.

McQueen F.M., Stewart N., Crabbe J. et al. (1998) Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom-onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 350–356.

Nielen M.M.J., van Schaardenburg D., Reesink H.W. et al. (2004) Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.*, 50: 380–386.

Ramey D.R., Fries J.F., Singh G. (1995) Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. 2nd ed. The Health Assessment Questionnaire 1995. Status and Review. Philadelphia, Lippincott-Raven Pub., 227–237.

Ronnelid J., Wick M.C., Lampa J. et al. (2005) Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(12): 1744–1749.

Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. (2000) The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.*, 43: 155–163.

Schindler R., Mancilla J., Endres S. et al. (1990) Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood.*, 75: 40–47.

Smolen J.S., Sokka T., Pincus T., Breedveld F.C. (2003) A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate and quantitative measures. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21(31): 209–210.

Tanabe M., Ochi T., Tomita T. et al. (1994) Remarkable elevation of interleukin-6 and interleukin-8 levels in the bone marrow serum of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 21: 830–835.

van Boekel M.A., Vossenaar E.R., van den Hoogen F., van Venrooij W.J. (2002) Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.*, 4: 87–93.

van Deventer S.J., Buller H.R., ten Gate J.W. et al. (1990) Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood*, 76: 2520–2526.

van Gaalen F.A., Linn-Rasker S.P., van Venrooij W.J. et al. (2004) Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.*, 50: 709–715.

van Leeuwen M.A., Westra J., Limburg P.C. et al. (1995) Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 674–677.

Verstrepen L., Bekaert T., Chau T.L. et al. (2008) TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme». *Cellular and molecular life sciences.*, 65(19): 2964–2978.

Vossenaar E.R., Robinson W.H. (2005) Citrullination and autoimmune disease: 8th Bertine koperberg meeting. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1513–1515.

Wending D., Racadot E., Wijdenes J. (1993) Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin-6 monoclonal antibody. *J. Rheumatol.*, 20: 259–262.

Zendman A.J., Vossenaar E.R., van Venrooij W.J. (2004) Autoantibodies to citrullinated (poly)peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*, 37: 295–299.

ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ НА РАННІХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

В.М. Коваленко, Д.Г. Рекалов

Резюме. *Обстежено 56 осіб із тривалістю ревматоїдного артриту не більше 6 міс порівняно з 21 пацієнтом із ревматоїдним артритом з анамнезом хвороби >12 міс, а також 24 практично здоровими особами. Показано, що у хворих із ранніми проявами ревматоїдного артриту підвищений титр антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, що супроводжувалося наявністю ерозій суглобів кисті за даними магнітно-резонансної томографії, зниженням якості життя. Виявлено взаємозв'язок між рівнем антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду і кістково-суглобовими змінами у хворих на ревматоїдний артрит.*

Ключові слова: ревматоїдний артрит, цитокіни, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, якість життя.

FEATURES OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL INDEXES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON DISEASE EARLY STAGES

V.N. Kovalenko, D.G. Rekalov

Summary. *56 patients with rheumatoid arthritis duration no more than 6 months by comparison to a 21 patients with rheumatoid arthritis with medical history more than 12 months and also 24 healthy individuals were examined. It is shown that antibodies to cyclic citrullinated peptide level is promoted in patients with rheumatoid arthritis early manifestations, that was accompanied by the joints erosions presence on the base of magnetically-resonance image data, and the decline of life quality. Correlation is found between antibodies to cyclic citrullinated peptide level and bone and articular changes in patients with rheumatoid arthritis.*

Key words: rheumatoid arthritis, cytokine, antibodies to cyclic citrullinated peptide, quality of life.

Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Национальный научный центр
«Институт кардиологии им. М.Д. Стражеско»
АМН Украины