

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА



Султонов Илхомжон Исломович¹, Арипова Тамарахон Уктамовна²,
Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич¹, Суяров Акрам Амиркулович², Киреев Вадим Владимирович²
1 - Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд;
2 - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ИССИҚ ИҚЛИМ ШАРОИТИДА РЕВМАТОИД АРТРИТ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК – ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Султонов Илхомжон Исломович¹, Арипова Тамарахон Уктамовна²,
Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич¹, Суяров Акрам Амиркулович², Киреев Вадим Владимирович²
1 - Самарканд Давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;
2 – ЎзР ФА иммунология ва одам геномикаси институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN A HOT CLIMATE

Sultonov Ilkhomzhon Isломovich¹, Aripova Tamarakhon Uktamovna²,
Ziyadullaev Shukhrat Khudaiberdievich¹, Suyarov Akram Amirkulovich², Kireev Vadim Vladimirovich²
1 - Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand;
2 - Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@sammi.uz

Резюме. Ушбу мақолада ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг оғир иммунологик мувозанати, анемия, электрокардиографик ўзгаришлар, умумий саломатликдаги ўзгаришлар, остеопороз мавжудлиги билан тавсифланган клиник ва иммунологик хусусиятлари тасвирланган.

Калит сўзлар: ревматоид артрит, иссиқ иқлим, иммунологик касалликлар, умумий саломатликдаги ўзгаришлар.

Abstract: This paper describes the clinical and immunological features of RA patients, characterized by pronounced immunological imbalance, anemia, electrocardiographic changes, changes in general health, and the presence of osteoporosis.

Key words: rheumatoid arthritis, hot climate, immunological disorders, changes in general health.

Ревматоидный артрит (РА) продолжает оставаться широко распространённым заболеванием с неизученным до конца патогенезом и сложностью лечения несмотря на все достижения фармакологии. Важность РА обуславливает и то, что заболевание представляет собой социальную значимость ввиду раннего наступления инвалидности и больших финансовых расходов на лечение, превышающих лечение при многих других заболеваниях.

Количество публикаций, посвященных различным аспектам РА, насчитывается десятки тысяч. Большое внимание уделяется описанию клинической характеристики больных РА в зависи-

мости от климатических условий [4,6]. Однако особенностям течения РА в условиях жаркого климата Узбекистана течение заболевания, его клинические характеристики изучены не в полной мере, особенно при обследовании на современном уровне [1,2].

Целью нашего исследования явилось изучение клинических особенностей больных РА в условиях жаркого климата.

Материалы и методы. Было обследовано 55 больных РА. Диагноз РА устанавливали на основании данных анамнеза, физикального и клинико-лабораторного исследования согласно критериям Американской ревматологической ассо-

циации (АРА) 1987 г и рабочей классификации, предложенной ассоциацией ревматологов России (2003). Оценка лабораторной активности РА включала в себя качественное определение С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, величины СОЭ. Исследование РФ осуществлялось методом латекс-агглютинации с помощью наборов фирмы Сурпресс (Бельгия) в соответствии с прилагаемой инструкцией, показателей СОЭ по методу Панченкова Т.Н, фибриногена по методу Рутберг (1964), СРБ осуществлялось по общепринятой методике. Всем больным выполнялись клинические анализы крови и мочи, определение мочевины, креатинина, холестерина, глюкозы, АлТ, ЭКГ, рентгенологическое исследование грудной клетки, по показаниям проводилось УЗИ внутренних органов для уточнения характера поражения при висцеритах. Для подтверждения диагноза выполнялась рентгенография кистей, рентгенологическая стадия оценивалась по Штейнбрюкеры (1979).

Изучение цитрулиновых белков осуществлялось путем определения уровня антител цитрулинового виментина (АМЦВ) согласно инструкции к набору.

Изучение иммунологических показателей включало определение общего количества лимфоцитов, субпопуляций CD 3, CD 20, CD 4, CD 8, CD 16, CD 25, CD 95, CDHLADR, показатель CD 4/CD 8, определялись иммуноглобулины А, М и G. Выделение лимфоцитов из венозной крови проводили по методу Воуит А.(1991) в градиенте

плотности фиколл-верографина. Содержание популяционного состава лимфоцитов определяли при помощи моноклональных антител к маркерам CD 3 (Т-лимфоциты), CD 4 (Т-хелперы-индукторы), CD 8(Т-супрессоры-цитотоксические лимфоциты), CD 16 (натуральные киллеры), CD 20 (В-лимфоциты), CD 25 (лимфоциты к рецепторам ИЛ 2), CD95 (лимфоциты с рецептором к апоптозу), CD 38(предшественники В-лимфоцитов), CD 45 (лимфоциты с рецептором к главному комплексу гистосовместимости) CD 23(фактор алергизации). Содержание иммуноглобулинов определяли стандартными наборами для определения Ig А, Ig G, Ig М. (набор АО «Вектор- Бест», Россия) методом ИФА согласно прилагаемой инструкции.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста.

Статистическая обработка выполнена при помощи пакета программ Excel, достоверность полученных величин определялась при помощи t критерия Стьюдента. Достоверным считался показатель $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Женщин было - 53, мужчин -2. Возраст больных составил от 30 до 75 лет (средний возраст $56,14 \pm 11,69$ лет), с продолжительностью заболевания от 3 мес. до 30 лет (средняя продолжительность $9,85 \pm 3,44$ года).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

№	Параметры	Количество больных	%
1	Пол, м/ж	2/53	3,6/96,4
2	Возраст к началу РА, годы	$42,19 \pm 0,95$	
3	Длительность РА к началу наблюдения, лет	$9,85 \pm 3,44$	
4	Серопозитивные по РФ, абс. (% от числа больных)	35	63,63
5	Наличие внесуставных проявлений, абс. (% от числа больных)	20	36,4
6	Степень активности:		
7	I	4	7,3
8	II	44	80,0
9	III	7	12,7
10	Рентгенологическая стадия:		
11	0		
12	I	2	3,6
13	II	28	50,9
14	III	20	36,4
15	IV	4	7,2
16	Функциональная недостаточность суставов:		
17	0		
18	I	7	12,7
19	II	37	67,3
20	III	11	20,0

Таблица 2. Характеристика периферической крови у обследуемой когорты

№	Показатель	значение	показатели здоровых лиц
1	Гемоглобин, г/л	93±15	123±10
2	эритроциты	3,2±0,25	4,1±0,34
3	тромбоциты	180,1±5,78	195,32±9,3
4	лейкоциты	7,3±0,67	7,8±0,76
5	палочкоядерные	4,11±0,9	3,92±0,38
6	сегментоядерные	68±7,2	69±5,81
7	эозинофилы	1,02±0,3	1,01±0,02
8	базофилы	0,01±0,001	0,01±0,001
9	лимфоциты	27,3±3,2	26,78±2,38
10	моноциты	7,3±1,56	6,9±0,95
11	СОЭ, мм/час	39,19 ± 1,28	15,23±0,83

Таблица 3. Уровень АМЦВ у обследуемой когорты

АМЦВ, ед/мл	Больные РА	здоровые
	78,9±16,6	9,3±1,8

Ревматоидный фактор (РФ) выявлен у 35 больных, а остальные 20 больных были серонегативными. У 18 больных был РА с системными проявлениями, а у 37 суставная форма. 32 больных имели медленно прогрессирующее течение заболевания, а остальные 23 быстро прогрессирующее. У 5 больных была ранняя стадия заболевания (от 2 мес. до 2 лет от начала заболевания), и они либо не получали вообще лечения или же принимали лишь НПВС до момента поступления в клинику. У 50 больных была поздняя стадия заболевания. Ранее эти больные получали различное лечение, включая прием гормонов (в дозе до 15-20 мг в пересчете на преднизолон), метотрексат в дозе до 10 мг еженедельно, антибиотики, плазмаферез, пульс-терапию метилпреднизолоном, дексаметазоном, циклофосфаном. Лишь у 4 больных принимали преднизолон в суточной дозе до 10 мг, и при этом у них отмечалась III степень активности заболевания.

В таблице 1 приведена клиническая характеристика больных РА. У всех больных была II – III степень активности заболевания (показатели СОЭ- 39,19 ± 1,28 мм/час, фибриноген - 5,69 ± 0,17 г/л, СРБ от 2+ до 4+). Далее приведена в таблице характеристика показателей периферической крови. Из полученных данных видно, что показатели периферической крови характеризуются анемией легкой степени, наличием относительно-

го равновесия среди лейкоцитарной формулы (возможно за счет больных как с начальной так и с поздней стадией заболевания), нормальными показателями тромбоцитов и повышенным СОЭ.

У больных была преимущественно II-IV рентгенологическая стадия РА. У больных системными проявлениями заболевания (висцериты) отмечались явления кардита, пневмонита, тиреоидита, нефрита, наличия ревматоидных узелков.

Было выявлено, что все биохимические показатели периферической крови, за исключением кальция, существенно не отличаются от показателей здоровых лиц. Отмечается достоверное снижение уровня сывороточного кальция ($p < 0,05$).

Авторами оценивалась активность цитрулиновых белков у обследуемой когорты. В таблице приведена активность цитрулиновых белков (АМЦВ).

Как видно из данных таблицы 3 отмечено повышение уровня АМЦВ по сравнению со здоровыми лицами в 8,48 раза. Следует отметить, что у 11 больных диагноз РА был поставлен на ранней стадии путем определения уровня АМЦВ, т.к. остальные клинические данные и результаты обследования не позволяли установить диагноз, А РФ был негативным.

Оценивалась частота системных проявлений, которые представлены в таблице 5.

Таблица 4. Частота системных проявлений больных РА.

Проявления	Количество больных	
	абс.	(%)
Ревматоидные узелки	7	35%
Кожный васкулит	3	15%
Нейропатия	5	25%
Плеврит	1	5%
Гипотрофия мышц кистей	14	70%
Похудание	16	80%

Таблица 5. Лабораторные показатели воспалительной активности процесса.

Показатели	Нормальные показатели	Показатели у обследуемой группы
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,5–8,5	7,3 \pm 0,67
СОЭ, мм/ч	ж: 3–15 м: 2–10	39,19 \pm 1,28
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	180–400	180,1 \pm 5,78
Фибриноген, г/л	2–4	5,69 \pm 0,17
РФ, ед/мл	0–14	49,8 \pm 16,5

Таблица 6. Иммунологические показатели периферической крови больных РА

№	Показатель	Больные РА	Здоровые (n=20) контроль
1	Лимфоцит, %	43,21 \pm 1,12	30,1 \pm 1,1
2	Лимфоцит, абс	3144,37 \pm 298,86	2043 \pm 147
3	CD3+, %	50,21 \pm 2,71*	57,5 \pm 1,6
4	CD3+, абс	1699,87 \pm 178,26	1189 \pm 89
5	CD20+, %	30,21 \pm 1,24**	22,3 \pm 0,6
6	CD20+, абс	1181,68 \pm 109,36	449 \pm 37
7	CD4+, %	28,36 \pm 1,44*	36,2 \pm 1,03
8	CD4+, абс	938,78 \pm 96,57	752 \pm 61
9	CD8+, %	28,36 \pm 1,87*	22,4 \pm 1,2
10	CD8+, абс	893,53 \pm 82,07***	475 \pm 42
11	CD4/CD8	1,07 \pm 0,11	1,56 \pm 0,01
12	CD16+, %	26,93 \pm 1,27***	11,9 \pm 0,8
13	CD16+, абс	937,56 \pm 78,55***	286 \pm 27
14	CD25+, %	24,35 \pm 0,68**	20,1 \pm 0,7
15	CD95+, %	23,85 \pm 1,67*	28 \pm 1,1
16	CD38+, %	22,55 \pm 2,71**	22,4 \pm 0,97
17	CD23+, %	25,88 \pm 1,67*	21,7 \pm 1,05
18	CD45+, %	24,98 \pm 0,99	25,71 \pm 0,45
19	IgG, мг%	1088,29 \pm 29,76	1173 \pm 54
20	IgM, мг%	102,71 \pm 5,67	125 \pm 11
21	IgA, мг%	123,27 \pm 3,83	142 \pm 8,7

Примечание: достоверность показателей по сравнению со здоровыми лицами: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

Таблица 7. Частота электрокардиографических отклонений у обследованных больных

Параметр	Число больных
блокада ПНПГ	12
блокада передней ветви ЛНПГ	6
гипертрофия левого желудочка	10
гипертрофия правого предсердия	2
нарушение ритма	4

Таблица 8. Характеристика психофизиологического состояния больных РА по шкале SF-36

	Шкалы опросника SF-36	
1	Физическое функционирование (PF)	51,26 \pm 15,78
2	Ролевое физическое функционирование (RP)	48,32 \pm 25,31
3	Физическая боль (BP)	41,23 \pm 18,91
4	Общее здоровье (GH)	43,11 \pm 14,86
5	Жизненная активность (VT)	40,35 \pm 16,23
6	Социальное функционирование SF	47,26 \pm 14,11
7	Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	47,23 \pm 15,86
8	Психологическое здоровье (MH)	53,14 \pm 16,78
9	Физический компонент здоровья	42,11 \pm 16,36
10	Психологический компонент здоровья	45,27 \pm 11,24

С целью определения степени активности воспалительного процесса и характера сопутствующей патологии, проводилось лабораторное обследование всех больных. В таблице 6 приведены данные о показателях активности процесса.

У 21 пациента (17%) был выявлен тромбоцитоз. О повышении воспалительной активности свидетельствовало ускорение СОЭ, увеличение концентрации фибриногена, отмечалось наличие в крови специфических маркеров ревматоидного артрита. Таким образом, в группу больных ревматоидным артритом вошли пациенты разных возрастных групп, с различной активностью и длительностью заболевания. Лечение пациентов заключалось в подавлении клинических признаков артрита и коррекции нарушения функций суставов. Для этого была подобрана адекватная базисная терапия. Применялись БПВП (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн). ГИБП были назначены 10 пациентам. Далее проведено изучение иммунологических показателей периферической крови больных РА.

В таблице 6 приведены иммунологические показатели периферической крови больных РА. Из данных таблицы 6 видно, что относительные показатели CD3 и CD4 были достоверно снижены по сравнению с показателями контрольной группы здоровых. ИРИ также достоверно был понижен по сравнению с контролем. А остальные относительные и абсолютные показатели лимфоцитов, CD8, CD16, CD20 и CD23 клеток были достоверно повышены, также были достоверно повышены абсолютные показатели CD3 и CD4 и относительный показатель CD25. Достоверно понижены показатели Ig G, и имела тенденция к снижению IgM.

Таким образом, в периферической крови у гормонозависимых больных РА наблюдается выраженный иммунологический дисбаланс, который проявляется достоверным повышением одних показателей и снижением других показателей иммунитета. Следует также отметить, что у гормонозависимых пациентов отмечалась большая степень лимфоцитоза по сравнению с пациентами, не принимавшими ГКС ранее.

Всем больным РА выполнялось электрокардиографическое обследование. Среди ЭКГ-изменений отмечались блокада ПНПГ, неполная блокада передней ветви ЛНПГ, гипертрофия левого желудочка, гипертрофия правого предсердия, нарушение ритма по типу желудочковой экстрасистолы невысоких градаций (1-2 класс по Лаун). Следует отметить что электрическая ось была нормальной, реже горизонтальной. Полученные данные приведены в таблице 7.

Из данных таблицы 7, видно, что имеющиеся электрокардиографические изменения хотя и не представляли угрозу для жизни обследуемых, но

требовали принятия во внимание при выборе тактики лечения.

Всем пациентам проводилась комплексная оценка состояния здоровья по шкале SF-36, результаты приведены в таблице ниже.

Из данных таблицы 8 видно, что отмечается снижение жизненной активности исследуемых пациентов по всем показателям, что свидетельствует о снижении жизненного тонуса.

Далее приведены данные регенисследования

Индекс Леккена -39,1

Модифицированный индекс Щарпа -29.3

Эти данные свидетельствуют о умеренной степени рентгенологических изменений.

При ультразвуковом исследовании внутренних органов на УЗИ печени выявлялось диффузное уплотнение печени, реже жировой гепатоз, у пациента была обнаружена гемангиома печени, протекающая бессимптомно. При исследовании желчного пузыря выявлялось утолщение стенок, деформации загиб, наличие взвеси, а у части больных конкременты различных размеров. Следует отметить, что картина калькулезного холецистита, выявляемого на УЗИ, протекала бессимптомно и иногда больные не подозревали о наличии желчнокаменной болезни.

Изучение состояния поджелудочной железы выявило ее уплотнение, что в ряде случаев трактовалось как панкреатит.

Исследование селезенки патологии не выявило.

Исследование почек выявляло инфильтрацию и уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы, её склерозирование, наличие у части пациентов мелких конкрементов в почках.

При изучении щитовидной железы выявлялось диффузная гиперплазия, временами её уплотнение, у 5 больных были обнаружены узелки. У ряда больных ультразвуковая картина соответствовала картине гипотериоза.

Исследование слюнных желез показало наличие их уплотнения. У 5 больных это сопровождалось клиникой синдрома Шегрена.

Необходимо отметить, что увеличения периферических лимфоузлов у исследованных больных обнаружено не было.

Изучение рентгенологических изменений в пораженных суставах выявило картину остеопороза, снижение минеральной плотности костей, неравномерное сужение суставных щелей, наличие костных эрозий. Рентгенологическое исследование коленных и тазобедренных суставов показало наличие вторичного остеоартроза I-II стадии (по Келлгрену).

Среди сопутствующей патологии у больных отмечалась: хроническая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический

холецистит, хронический пиелонефрит, геморрой, варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь II стадии.

Существует большое число работ, посвященных влиянию климатических факторов на течение РА [8]. Авторами достаточно четко показано, что холодный климат, тяжелая работа в холоде ухудшает течение заболевания. Но комплексных работ, посвященных клинко-иммунологическим аспектам, не найдено [3, 5, 7, 9].

Таким образом в данной работе представлены результаты комплексного клинко-иммунологического обследования больных РА в условиях жаркого климата Узбекистана.

Выводы:

1. РА протекает с наличием воспалительной активности, сопровождающейся анемией и высокой частотой системных проявлений.

2. Высокая частота электрокардиографических и ультразвуковых изменений в исследуемых органах, а также ранее начало развитие остеопороза.

3. Частое развитие у исследуемых пациентов вторичного артроза суставов нижних конечностей.

4. РА часто сочетается с другими сопутствующими соматическими заболеваниями.

5. РА сопровождается снижением общего здоровья, что подтверждается результатами опросников.

6. При РА отмечается выраженный иммунный дисбаланс.

Литература:

1. Ахмедов Х.С., Абдурахманова Н.М., Халметова Ф.И. Влияние различных физических факторов климата на течение ревматоидного артрита // *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2017. № 3 (37). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/4453>

2. Ахмедов Х.С. Особенности состояния иммунного статуса при ревматоидном артрите в зависимости от климато-географических и экологических зон Узбекистана. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):183-186. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-183-186>

3. Сидоров П. И., Совершаева Е. П. Синергетическая биопсихосоциодуховная концепция ревматоидного артрита *Экология человека* 2014.-№12.- С.35-46.

4. Фадиенко Г. Р. Оценка отдаленных исходов ревматоидного артрита при различных вариантах течения заболевания в Тюменской области Автореф. Дисс...канд.мед.наук. Тюмень.- 2007.- 23С.

5. L. Abasolo, A. Tobías, L. Leon, L. Carmona, J. L. Fernandez-Rueda, A. Belen Rodriguez, et al. Weather conditions may worsen symptoms in rheumatoid arthritis patients: The possible effect of temperature // *Reumatología Clínica* 2013 Vol. 9. Núm. 4.P. 226-228. DOI: 10.1016/j.reuma.2012.09.006

6. Azzouzi H., Ichchou L. Hindawi Seasonal and Weather Effects on Rheumatoid Arthritis: Myth or Reality? // *Pain Research and Management Volume* 2020, Article ID 5763080, 5 pages <https://doi.org/10.1155/2020/5763080>

7. Memet IŞIK, Abdul Sattar KHAN, Ümit AVŞAR, Turan SET, Yasemin ÇAYIR Climatic Effect on Rheumatoid Arthritis Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2013;33(3):746-50 doi: 10.5336/medsci.2012-31125

8. Wiebe R Patberg Weather effects in rheumatoid arthritis: From controversy to consensus. A review // *The Journal of Rheumatology* August 2004 31(7):1327-34

9. P. Zeng, C. Bengtsson, L. Klareskog, L Alfredsson Working in cold environment and risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case– control study *RMD Open* 2017;3:e000488. doi:10.1136/rmdopen-2017-000488

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА

Султонов И.И., Арипова Т.У., Зиядуллаев Ш.Х., Суяров А.А., Киреев В.В.

Резюме. В данной работе описываются клинко-иммунологические особенности пациентов РА, характеризующиеся выраженным иммунологическим дисбалансом, анемией, электрокардиографическими изменениями, изменениями общего состояния здоровья, наличием остеопороза.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, жаркий климат, иммунологические нарушения, изменения общего состояния здоровья.