

Ю.А. Сухонос¹, А.С. Повзун², А.В. Новицкий¹,
А.М. Иванов¹, Ю.Ш. Халимов¹, Е.В. Ивченко¹,
Ю.М. Атюнин³, А.К. Юркин¹,
А.В. Фомичев¹, В.А. Сидоренко⁴

Исследование эффективности фармакологической коррекции иммунных нарушений у больных ревматоидным артритом

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

³Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

⁴Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены диагностические критерии, определяющие эффективность лечения больных ревматоидным артритом. Исследованы исходы иммунодефицитов, выявленных до лечения далагиллом, и условия усиления базисной терапии, в случае ее неэффективности, цитостатическим препаратом. Выявлены стартовые значения показателей общего физического здоровья и общего психического здоровья у больных ревматоидным артритом, базисная терапия далагиллом у которых усиливалась цитостатическим препаратом. Определена схема базисной терапии у больных ревматоидным артритом с сопутствующим комбинированным Т- и В-клеточным иммунодефицитом и низкими стартовыми показателями качества жизни. Изучена динамика показателей качества жизни больных ревматоидным артритом в зависимости от исхода иммунодефицита. Доказана взаимосвязь состояния иммунной системы и качества жизни у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, иммунодефицит, базисная терапия, качество жизни, цитостатический препарат, иммунная система, иммунные нарушения.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – одно из часто встречающихся ревматических заболеваний (РЗ), ведущим проявлением которого является хронический деструктивный полиартрит и выраженный аутоиммунный процесс. В мире около 1% популяции поражено РА, а ежегодная регистрация этого заболевания в Российской Федерации составляет около 300 тыс. больных. В связи нарастанием значимости РЗ в общей структуре заболеваемости во всем мире, период 2000–2010 гг. был объявлен Всемирной организацией здравоохранения международной декадой заболеваний костно-мышечной системы [1, 2].

Исследование РА является важной медико-социальной задачей, поскольку течение заболевания характеризуется неуклонным, нередко быстрым прогрессированием, высокой частотой инвалидизации этих больных, интенсивным безвозвратным снижением качества жизни. Так, через 10–15 лет от начала болезни примерно 90% больных теряют трудоспособность, а 30% из них становятся полными инвалидами. Среди лиц моложе 35 лет распространенность РА составляет 0,38%, в возрасте 55 лет и старше – 1,4% [2, 8, 10, 11].

Диагностика РА основывается на общепризнанных в мире критериях и в типичных случаях не представляет значительных сложностей [6]. Однако в повседневной клинической практике отмечается значительная

вариабельность клинических проявлений этого заболевания [3–5, 7]. Так, наличие различных форм и вариантов, а также выраженность осложнений в течении РА предполагает применение дифференцированного подхода при назначении базисной терапии (БТ) конкретному больному, основанной не только на оценке активности и стадии заболевания, но и учитывающей наличие разнообразных изменений в иммунной системе и качество жизни (КЖ) [2, 9].

Цель исследования. Определение выраженности иммунных нарушений и КЖ у больных РА до и после проведения БТ.

Материалы и методы. Иммунологические исследования проведены 95 больным РА, деление которых на группы осуществлялось исходя из наличия ревмафактора (РФ), прогрессирования, системности и степени основного заболевания.

Исходя из клинической эффективности БТ и значения интегрального показателя КЖ, больные РА распределились на две группы сравнения: I-я группа (n=17), с уровнем активности заболевания 2 ст. (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) выше 20 мм/ч) и значением показателя общего физического здоровья (ОФЗ) до лечения ниже 40 баллов, и II-я группа (n=78) с уровнем активности 1 ст. (СОЭ менее 20 мм/ч) и значением показателя ОФЗ до лечения выше 40 бал-

лов). По половому признаку общую группу больных РА составили 27% мужчин и 83% женщин. Средний возраст у мужчин составил 58,81–2,08 года, у женщин – 56,47–1,56 года. Средняя длительность времени, прошедшего с момента возникновения первых симптомов заболевания – 3,34–0,42 года. В процессе БТ больные I-й группы получали делагил в дозе 250 мг/сут., однако ввиду низкой эффективности лечения к указанной терапии добавляли цитостатический препарат метотрексат в дозах 5,0–7,5 мг. 1 раз в неделю. Монотерапию делагилом в дозе 250 мг/сут., с наличием выраженной клинической эффективности, получали больные II-й группы. Продолжительность курса БТ в обеих группах составила 3 месяца. Наряду с БТ, при болях больным обеих групп назначался нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак в дозе 50 мг/сут. перорально или ректально.

Иммунологические исследования выполнялись до начала БТ и спустя три месяца на фоне приема указанных препаратов. Иммунологическая контрольная группа (КГ) сформирована из 67 практически здоровых доноров крови и ее компонентов.

Забор крови для иммунологических исследований производился из локтевой вены в 2 пробирки по 7 мл: в сухую стерильную пробирку и в пробирку, содержащую гепарин. Количественное определение субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью микроцитотоксического теста со специфическими моноклональными антителами против CD4, CD8, CD20, (МедБиоСпектр, Россия). Процентное соотношение различных субпопуляций лимфоцитов оценивали по соотношению живых и погибших клеток. Оценка гуморального звена иммунной системы, помимо исследования зрелых форм В-лимфоцитов (CD20+), включала определение концентрации иммуноглобулинов классов М, G, А методом иммуноферментного анализа. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили спектрофотометрическим методом.

В качестве показателей КЖ КГ использованы средние значения шкал опросника MOS SF-36, полученные в ходе популяционного исследования жителей Санкт-Петербурга в 2003 г.

Для проведения статистической обработки результатов создана электронная база данных, в которую вносили оцениваемые параметры по каждому из больных на трех временных точках исследования. В

зависимости от градации рассматриваемого показателя данные объединяли в группы с последующим проведением статистической обработки, с использованием прикладной программы Microsoft office excel, ver. 2007 и Statistica 5.1 for Windows. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи следующих методов: описательная статистика (М – среднее, m – стандартная ошибка среднего), оценка значимости различия долей в выборках с использованием теста Mann – Whitney. Для составления таблиц и диаграмм использовались преимущественно показатели, имевшие статистически достоверные различия в рассматриваемых группах.

Результаты и их обсуждение. Сравнение значений иммунологических показателей больных РА до начала лечения и через 3 месяца БТ позволило выявить закономерности изменений во всех звеньях иммунной системы под влиянием различных вариантов БТ и определить эффективность проводимого лечения. Влияние БТ на состояние клеточного звена иммунной системы больных РА представлено в таблице 1.

Установлено, что на фоне 3-месячной БТ у больных РА I-й группы по сравнению с КГ и группой больных РА до лечения отмечается значимое повышение Т-лимфоцитов хелперов на фоне значимого снижения относительного количества цитотоксических лимфоцитов. В свою очередь, у больных II-й группы отмечена более выраженная позитивная динамика в состоянии клеточного звена адаптивного иммунитета, которая связана с выраженным повышением значений показателей Т-лимфоцитов хелперов. Благодаря этому, при отсутствии различий значения показателя Т-цитотоксических лимфоцитов с КГ, отмечается значимый рост коэффициента CD4+/CD8+ к уровню показателя I-й группы и больных РА до лечения.

Влияние БТ на состояние гуморального звена иммунной системы больных с РА представлено в таблице 2.

Показано, что в I-й группе на фоне проводимой БТ отмечается значимое повышение количества В-лимфоцитов, некоторое снижение выраженности дисиммуноглобулинемии и уровня ЦИК по сравнению с соответствующими показателями КГ и группы больных РА до лечения. Значения показателей иммунной

Таблица 1

Влияние базисной терапии на состояние клеточного звена иммунной системы больных РА, М±m

Показатель	КГ, n=67	Больные РА до лечения, n=95	I группа, n=17	II группа, n=78
CD4 ⁺ , %	36,9±1,3	16,23±1,98*	29,76±1,01*/**	34,72±2,04**/■
CD8 ⁺ , %	26,2±1,1	39,54±2,30*	23,16±0,32*/**	24,58±0,50**/■
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ у.е.	1,4±0,2	0,41±0,05*	1,34±0,03**	1,45±0,02**/■

Примечание: * – различия по сравнению с показателями КГ; ** – по сравнению с показателями группы до лечения; ■ – по сравнению с показателями I группы, p<0,05.

Таблица 2

Влияние базисной терапии на состояние гуморального звена иммунной системы больных РА, $M \pm m$

Показатель	КГ, n=67	Больные РА до лечения, n=95	I группа, n=17	II группа, n=78
CD20+, %	24,52±2,41	11,31±0,21*	17,48±3,52*/**	22,72±2,04**
IgA, г/л	1,98±0,03	2,97±0,16*	2,22±0,03*/**	2,08±0,15
IgM, г/л	1,26±0,01	2,54±0,19*	1,82±0,22*/**	1,45±0,02**/■
IgG, г/л	12,05±0,18	19,21±0,39*	15,07±0,83*/**	13,32±0,22*/**/■
ЦИК, ед	87,40±1,28	216,24±11,68	145±8,41*/**	101±7,22*/**/■

Примечание: * – различия по сравнению с показателями КГ; ** – по сравнению с показателями группы до лечения; ■ – по сравнению с показателями I группы, $p < 0,05$.

системы больных II-й группы позитивно отличаются от соответствующих показателей больных РА I-й группы и группы больных РА до лечения, что проявляется тенденцией к нормализации значений показателей В-лимфоцитов, уровня ЦИК и содержания иммуноглобулинов различных фракций. Невзирая на некоторые различия показателей ЦИК и IgG по сравнению с КГ, эффективность БТ больных РА II-й группы больше по сравнению с больными I-й группы.

Влияние различных вариантов БТ на динамику показателей КЖ представлено в таблице 3.

Влияние БТ на динамику показателей КЖ можно оценить как положительную как для I-й группы, так и для II-й группы, в которых отмечалось значимое повышение числовых значений показателей качества жизни по большинству шкал опросника MOS SF-36 по отношению к группам сравнения.

Выявлено, что стартовые интегральные показатели ОФЗ и общего психического здоровья (ОПЗ) у больных РА обеих групп до и после лечения достоверно различались по значению показателя ОФЗ (рис. 1), в то время как по показателю ОПЗ достоверных различий не выявлено (рис. 2)

Закключение. Установлено, что через 3 месяца после начала БТ делатигил оказал положительное иммуномодулирующее действие на состояние иммунной системы больных РА II-й группы. Обнаружено, что у больных РА I-й группы к 3-му месяцу лечения определялся исход комбинированного иммунодефицита Т- и В-клеточного типа в менее выраженный комбинированный Т- и В-клеточный иммунодефицит. При этом, у больных РА II-й группы к 3-му месяцу БТ отмечался исход комбинированного иммунодефицита Т- и В-клеточного типа в вариант Т-клеточного иммунодефицита цитотоксического типа.

Кроме того, выявлено, что больные РА I-й группы до лечения имели низкий профиль КЖ, связанный со значением интегрального показателя ОФЗ (<40 баллов). Больные РА I-й группы, имели исходно низкий профиль КЖ, связанный со значением интегрального показателя ОПЗ, который достоверно не отличался от значения соответствующего показателя II-й группы. Через 3 месяца проводимого лечения у больных РА I-й группы улучшались показатели КЖ по сравнению с исходными значениями до лечения. На фоне 3-месячной БТ, показатели КЖ ОФЗ и ОПЗ больных РА из II-й груп-

Таблица 3

Влияние базисной терапии на показатели качества жизни больных РА (общий опросник здоровья MOS SF-36), $M \pm m$

Шкала, балл	КГ, n=2114	Больные РА до лечения, n=95	I группа, n=17	II группа, n=78
Физическое функционирование	79,6±12,0	48,8±10,7*	54,2±3,9*	67,8±3,9**/■
Ролевое физическое функционирование	64,9±9,0	16,8±4,2*	43,9±2,1*/**	54,9±3,3**/■
Боль	66,4±5,0	34,5±4,3*	38,4±2,2*	54,2±3,3*/**/■
Общее здоровье	54,1±6,0	47,6±5,6	45,2±9,4	46,6±4,2
Жизнеспособность	56,2±8,0	37,9±6,9*	44,3±3,2*	54,6±2,7*/**/■
Социальное функционирование	68,8±10,1	42,8±7,5*	55,4±3,9**	52,3±5,2*
Ролевое эмоциональное функционирование	66,5±7,0	29,3±9,7*	43,5±5,4*/**	59,5±8,7**/■
Психическое здоровье	58,0±6,0	48,6±4,5	52,3±1,7	54,8±1,2**

Примечание: * – различия по сравнению с показателями КГ; ** – по сравнению с показателями группы до лечения; ■ – по сравнению с показателями I-й группы, $p < 0,05$.

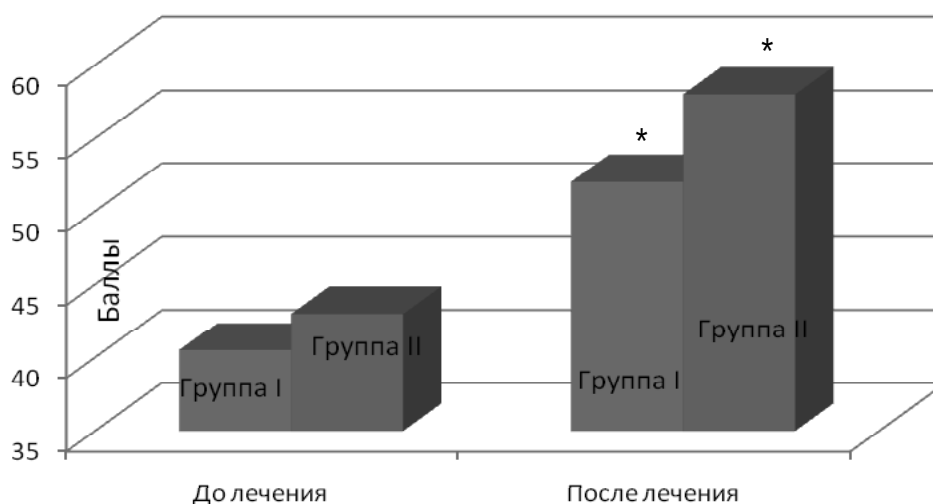


Рис. 1. Значение интегрального показателя ОФЗ в группах до и после лечения (* – $p < 0,05$)

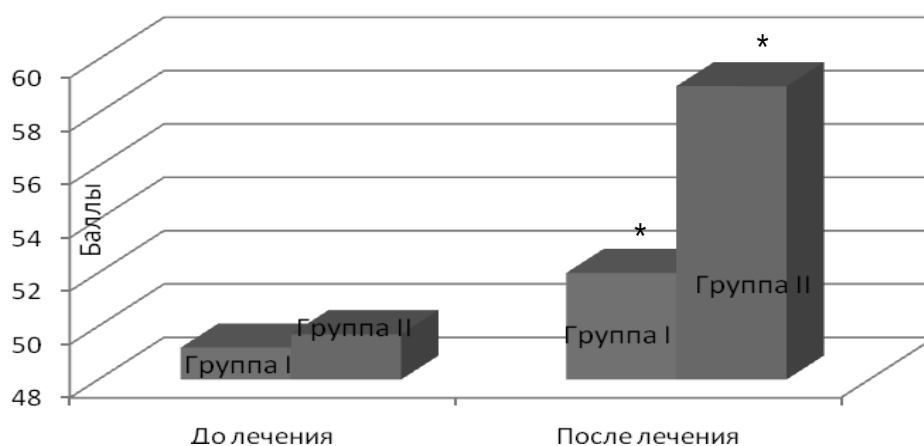


Рис. 2. Значение интегрального показателя ОПЗ в группах до и после лечения (* – $p < 0,05$)

пы значительно улучшились по сравнению с показателями до лечения, а также превысили значение показателя ОПЗ больных I-й группы.

Литература

1. Мазуров, В.И. Ревматоидный артрит / В.И. Мазуров, А.М. Лиля // Клинич. ревматология: рук. для практ. врачей. – СПб: Фолиант, 2001. – С. 88–137.
2. Насонов, Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2001. – Т. 73, № 8. – С. 43–46.
3. Arend, W.P. The innate immune system in rheumatoid arthritis / W.P. Arend // Arthritis rheum. – 2001. – Vol. 44, № 10. – P. 2224–2234.
4. Conrad, K. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies / K. Conrad [et al.] // Autoimmun. rev. – 2010. – Vol. 9, № 6. – P. 431–435.
5. Cooles, F.A. Pathophysiology of rheumatoid arthritis / F.A. Cooles, J.D. Isaacs // Curr. opin. rheumatol. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 233–240.
6. Paimela, L. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis / L. Paimela [et al.] // Br. j. rheumatol. – 1995. – Vol. 34, № 12. – P. 1146–1150.
7. Snowden, N. Immunology of systemic rheumatoid disease / N. Snowden, R.A. Kay // Br. med. bull. – 1995. – Vol. 51, № 2. – P. 437–448.
8. Sukhonos, Yu. Quality of life of the healthy population of St. Petersburg / Yu. Sukhonos [et al.] // Quality of life research. – 2000. – Vol. 9, № 3. – P. 308.

9. Tanasescu, C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk / C. Tanasescu [et al.] // Eur. j. intern. med. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 348–354.
10. Ware, J.E. Overview of the SF-36 Health Survey and the IQOLA Project / J.E. Ware, B. Gandek // J. clin. epid. – 1998. – Vol. 51, № 11. – P. 903–912.
11. Yamanaka, H. Rheumatoid arthritis / H. Yamanaka // Nihon, rinsho. – 2010. – Vol. 68, № 10. – P. 1896–1899.

Yu.A. Sukhonos, A.S. Povzun, A.V. Novitskiy, A.M. Ivanov, Yu.Sh. Khalimov,
E.V. Ivchenko, Yu.M. Atyunin, A.K. Yurkin, A.V. Fomichev, V.A. Sidorenko

The pharmacological correction of immunologic impairments in rheumatoid arthritis patients

Abstract. *The diagnostic criteria of management effectiveness were investigated in rheumatoid arthritis patients. The outcomes of base-line immunodeficiency were investigated. Special conditions of strengthening of basic therapy by cytostatics were revealed. Basic levels of physical and psychic conditions scores in rheumatoid arthritis patients with such strengthening were identified. The treatment strategy for rheumatoid arthritis patients with combined T-and B-cells immunodeficiency and a low base-line quality of life score was defined. The dynamics of quality of life scores were studied depending immunodeficiency outcomes. The relationship between immune system condition and quality of life scores was proved.*

Key words: *rheumatoid arthritis, immunodeficiency, quality of life, basic therapy, cytostatics, immune system, immunological abnormalities.*

Контактный телефон: 8-901-301-88-10; e-mail: sukhonos1@mail.ru