

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

З.К. Таирова

Самаркандский государственный медицинский университет

## Аннотация

Изучены вопросы лабораторных и иммунологических изменений при ревматоидном артрите с наличием у больных факторов сердечно-сосудистого риска. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о более высокой заболеваемости и смертности вследствие сердечно-сосудистой патологии при РА по сравнению с общей популяцией. Установлено, что больные РА имеют неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска, что объясняется влиянием не только традиционных факторов риска. РА сам по себе является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимым по величине неблагоприятного эффекта с сахарным диабетом.

**Цель:** Изучение особенностей лабораторных и иммунологических маркеров у больных ревматоидным артритом с наличием факторов сердечно-сосудистого риска.

**Материалы и методы:** Было обследовано 198 пациентов с диагнозом РА. Из лабораторных методов исследования проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологическое исследование крови: определены уровни РФ, АЦЦП. Из провоспалительных цитокинов определены уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

**Результаты:** У большого количества обследованных наблюдалась позитивность по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) - у 77,3% и 91,9% пациентов, соответственно и отмечена сильная корреляционная взаимосвязь между уровнями АЦЦП и РФ: ( $r = 0,69$   $p < 0,001$ ). Уровень провоспалительных цитокинов в крови пациентов с ревматоидным артритом 2 и 3 групп оказался статистически значимо выше, чем у пациентов 1 группы ( $p < 0,05$ ). Различия в уровне изучаемых цитокинов в сыворотке крови у пациентов зависят от наличия факторов риска и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Заключение:** Высокая воспалительная активность заболевания (высокие уровни СРБ, АЦЦП, а также провоспалительных цитокинов - ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) у больных РА, идентифицируют выраженность повреждения эндотелия сосудов и нарушения структурно-функциональных показателей сердца.

*Ключевые слова:* факторы сердечно-сосудистого риска, маркер, провоспалительные цитокины.

# REVMATOID ARTRITNING DIAGNOSTIK MARKERLARI

Z.K. Tairova

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

## Annotatsiya

Yurak-qon tomir xavf omillari mavjud revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda laborator va immunologik o'zgarishlar masalalari o'rganildi. Epidemiologik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, umumiy aholiga nisbatan revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda yurak-qon tomir patologiyasi bilan kasallanish va o'lim darajasi yuqoriligi kuzatiladi. RA bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir xavfining yuqoriligi nafaqat an'anaviy xavf omillarining ta'siri bilan

izohlanadi. Revmatoid artritning o'zi yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili bo'lib, uning salbiy ta'sir darajasi qandli diabet bilan solishtiriladi.

**Maqsad:** Kardiovaskulyar xavf omillari mavjud bo'lgan revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarda laborator va immunologik markerlarning xususiyatlarini o'rganish.

**Material va usullar:** RA tashxisi qo'yilgan 198 bemor tekshirildi. Laborator tadqiqot usullaridan umumiy qon tahlili, biokimyoviy qon tahlili va immunologik tahlillar (RO, SSPA) o'tkazildi. Yallig'lanishga qarshi sitokinlardan IL-6 va TNF- $\alpha$  darajalari aniqlandi.

**Natijalar:** Revmatoid artrit bilan kasallangan bemorlarning 77,3% va 91,9% holatlarida RO va SSPA bo'yicha musbat natija kuzatildi. SSPA va RO darajalari o'rtasida kuchli korrelyatsion bog'liqlik qayd etildi ( $r = 0,69$ ).  $p < 0,001$ ). 2 va 3-guruhdagi bemorlarning qon zardobida yallig'lanishga qarshi sitokinlar darajasi 1-guruhdagi bemorlarga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada yuqoriligi aniqlandi ( $p < 0,05$ ). Bemorlarni qon zardobidagi sitokinlar darajasi xavf omillar va yurak-qon tomir tizimi kasalliklari mavjudligiga bog'liq.

**Xulosa:** RA bilan og'rigan bemorlarda kasallikning yuqori yallig'lanish faolligi (CRO, SSPA, shuningdek, yallig'lanishga qarshi sitokinlarning yuqori darajasi - IL-6, TNF- $\alpha$ ) tomirlar endoteliyasining shikastlanishiga va yurakning struktur-funksional buzilishlariga olib keladi.

*Kalit so'zlar:* yurak-qon tomir xavf omillari, marker, yallig'lanishga qarshi sitokinlar.

## DIAGNOSTIC MARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Z.K. Tairova

Samarkand State Medical University

### Abstract

The issues of laboratory and immunologic changes in rheumatoid arthritis with the presence of cardiovascular risk factors in patients have been studied. Cardiovascular pathology is the most frequent comorbid condition in RA patients, which is observed in about one third of individuals suffering from this disease. The results of epidemiologic studies indicate a higher morbidity and mortality due to cardiovascular pathology in RA compared to the general population. It has been established that RA patients have an unfavorable cardiovascular risk profile, which is explained by the influence of not only traditional risk factors. RA itself is an independent risk factor of cardiovascular diseases development, comparable to diabetes mellitus in terms of unfavorable effect.

**Purpose:** To study the features of laboratory and immunologic markers in patients with rheumatoid arthritis with the presence of cardiovascular risk factors.

**Materials and methods:** 198 patients diagnosed with RA were examined. The laboratory methods included general blood analysis, biochemical blood analysis, immunologic study of blood: levels of RF, ADCCP were determined. Of proinflammatory cytokines, the levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  were determined.

**Results:** A large number of patients were positive for RF and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) in 77.3% and 91.9% of patients, respectively, and there was a strong correlation between the levels of ACCP and RF: ( $r = 0.69$   $p < 0.001$ ). The level of proinflammatory cytokines in the blood of patients with rheumatoid arthritis of groups 2 and 3 was statistically significantly higher than in group 1 patients ( $p < 0.05$ ). Differences in the levels of the studied cytokines in serum in patients depend on the presence of risk factors and cardiovascular diseases.

**Conclusion:** High inflammatory activity of the disease (high levels of CRP, ACEI, and proinflammatory cytokines - IL-6, TNF- $\alpha$ ) in RA patients identify the severity of vascular endothelial damage and violations of structural and functional indices of the heart.

*Key words:* cardiovascular risk factors, marker, proinflammatory cytokines.

**Актуальность.** На сегодняшний день одной из актуальных проблем ревматологии остается проблема ревматоидного артрита, который характеризуется широким распространением и разнообразием генотипических проявлений. Распространенность РА среди населения составляет 0,5-2%, но, как свидетельствуют результаты эпидемиологического исследования, истинная распространенность РА превышает данные официальной статистики в 2,5 раза [2]. В Узбекистане распространенность суставной патологии среди населения составляет от 5,8% до 12%, среди которых одно из важных мест занимает проблема ревматоидного артрита, составляющая 10% среди всех ревматических заболеваний [3]. В последнее десятилетие в ревматологии актуальна проблема коморбидности или мультиморбидности при ревматоидном артрите, то есть наличие нескольких заболеваний у одного больного, которые могут повлиять на активность РА, стать препятствием для оптимального контроля над заболеванием и привести к повышению риска смерти пациентов [4, 5]. Одной из часто встречающейся коморбидной патологии при РА является патология сердечно-сосудистой системы (ССС), которая выявляется у 30% пациентов в течение первых 10-15 лет от начала заболевания. В связи с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является актуальным выявление наиболее часто встречающихся факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом, роль высокой иммунологической активности ревматоидного артрита в развитии сердечно-сосудистой патологии, способствующие раннему выявлению коморбидных состояний, а также снижению инвалидности и смертности [3, 4, 7].

**Цель.** Изучение особенностей лабораторных и иммунологических маркеров у больных ревматоидным артритом с наличием факторов кардиоваскулярного риска.

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 198 пациентов с диагнозом РА, проходивших лечение в отделении кардиоревматологии Самаркандского городского медицинского объединения с 2020 по 2023 гг. Больные были разделены на 3 группы: 1 группа-больные РА без традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (мужчины старше 45 лет, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение); 2 группу составили пациенты РА с наличием факторов риска ССЗ и 3 группа-пациенты РА с поражением ССС. Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, основным клиническим и лабораторным показателям. Пациентам проводились лабораторные и инструментальные исследования. Выявлялась активность РА, проводилась стратификация кардиоваскулярного риска при помощи шкал. Из лабораторных методов исследования проведены общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологическое исследование крови: определены уровни РФ, АЦЦП. Из провоспалительных цитокинов определены уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

**Полученные результаты и их обсуждение.** Результаты проведенных анализов крови (общего и биохимического) не показали статистически значимых различий в показателях между тремя группами ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). В группе больных РА уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов составил  $123,9 \pm 16,6$  г/л,  $4,83 \pm 0,89 \times 10^{12}$ /л,  $8,71 \pm 3,14 \times 10^9$ /л,  $397,7 \pm 161,2 \times 10^9$ /л, соответственно. В группе больных РА и ФР уровень гемоглобина составил  $122,4 \pm 13$  г/л, эритроцитов -  $4,9 \pm 0,95 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов -  $8,6 \pm 3,10 \times 10^9$ /л, тромбоцитов -  $388,5 \pm 120,5 \times 10^9$ /л. По данным показателям пациенты 3 группы не отличались от пациентов двух групп. Средние значения глюкозы в крови натощак, билирубина и АСТ среди пациентов не выходили за рамки пограничных значений. Наиболее высокие концентрации АЛТ ( $35,3 \pm 12,7$  Ед/л) и креатинина ( $103,65 \pm 14,13$  мкмоль/л) выявлены у пациентов второй группы.

Показатели общего и биохимического анализов крови при ревматоидном артрите

Показатели	РА без ФР (n=78)	РА с ФР (n=67)	РА с ССЗ (n=53)
Гемоглобин, г/л	97,59±11,58	96,19±16,95	101,38±14,95
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	3,6±0,69	3,47±0,6	3,43±0,81
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	6,22±1,39	6,02±2,59	6,27±3,12
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	284,4±92,5	299,4±106,4	312,4±115,3
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,6	4,8±0,9	5,6±0,6
Общий билирубин, мкмоль/л	14,73±2,8	14,72±8,22	15,79±5,07
АЛТ, Ед/л	29,9±10,8	35,3±12,7	33,2±11,3
АСТ, Ед/л	24,2±12,7	23,8±6,6	27,6±13,7
Креатинин, мкмоль/л	94,51±17,27	103,65±14,13	101,01±10,16

Примечание: статистически значимых различий между группами не получено,  $p > 0,05$

У большого количества обследованных наблюдалась позитивность по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) - у 77,3% и 91,9% пациентов, соответственно и отмечена сильная корреляционная взаимосвязь между уровнями АЦЦП и РФ: ( $r = 0,69$   $p < 0,001$ ). У пациентов с АЦЦП (+) ( $n=164$ ) значение индекса DAS28 в среднем составило  $4,98 \pm 1,15$ , а в группе АЦЦП (-) ( $n=34$ ) данный индекс был равен  $3,63 \pm 1,12$  ( $p < 0,05$ ). Этот параметр подтверждает тот факт, что высокая концентрация АЦЦП в крови способствует ухудшению функционального статуса пациентов из-за длительно сохраняющейся активности заболевания, в связи с этим он признан маркером более тяжелого течения РА.

Проведенные многолетние исследования в поиске патогенеза РА до сих пор продолжаются. Одним из значимых достижений в ревматологии в области медицинской иммунологии считается открытие и изучение про- и противовоспалительных цитокинов с их локальными и системными эффектами. В зависимости от баланса цитокинов с про- и проти-

воспалительной активностью меняется характер патологического процесса при РА [1].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, синтезирующиеся активированными Т-хелперами, макрофагами и В-лимфоцитами, считаются главными в развитии аутоиммунного воспаления в синовиальной оболочке сустава [6].

При определении уровня цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) в сыворотке крови, результаты имели статистически значимые различия в группах в зависимости от наличия ФР и ССЗ (таблица 2). Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови пациентов 2 группы (48,05 пг/мл) оказалась больше пациентов 1 группы (34,5 пг/мл), а в 3 группе (51,54 пг/мл) она оказалась выше по сравнению с больными 2 группы на статистически незначимое количество. Наиболее выраженные изменения наблюдались при сопоставлении результатов по ИЛ-6. Концентрация ИЛ-6 у больных 2 и 3 групп (60,53 пг/мл и 66,38 пг/мл) значительно превысила его концентрацию ( $p < 0,01$ ) по сравнению с 1 группой (41,63 пг/мл). Уровень провоспалительных цитокинов в крови пациентов с ревматоидным артритом 2 и 3 групп оказался статистически значимо выше, чем у пациентов 1 группы ( $p < 0,05$ ).

Различия в уровне изучаемых цитокинов в сыворотке крови у пациентов зависят от наличия факторов риска и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это связано с тем, что из провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли- $\alpha$  является одним из пусковых механизмов развития аутоиммунного воспаления суставов, отвечает за активацию экспрессии молекул адгезии на мембранах сосудистого эндотелия синовиальной мембраны, активацию процесса адгезии и усиление вазоконстрикторной функции эндотелия [8].

Концентрация медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов в крови у больных ревматоидным артритом

Показатель	РА без ФР (n=78)	РА с ФР (n=67)	РА с ССЗ (n=53)
СОЭ, мм/ч	26,97±16,78	36,21±16,35	30,51±17,08
СРБ, мг/л	17,82±11,27	29,58±31,5*	21,71±13,91
РФ, IU/ml	38,58±25,58	52,91±30,53**	40,62±28,11
АЦЦП, U/ml	71,17±42,14	129,27±150,06	95,09±59,33*
Фибриноген, мг/дл	699,21±199,73	856,22±282,35**	780,89±171,87
TNF-α, пг/мл	34,5±17,55	48,05±15,22*	51,54±16,57*
ИЛ-6, пг/мл	41,63±13,91	60,53±17,06**	66,38±23,81**

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартного отклонения (SD); \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с 1 группой

У пациентов во всех группах уровень СРБ в крови превышал пограничные значения выше 5 мг/л. Между концентрацией СРБ и длительностью РА не было установлено статистически значимой связи ( $p > 0,05$ ), что может свидетельствовать об отсутствии определенной связи СРБ по отношению к длительности аутоиммунного воспалительного процесса. Однако, определены прямые корреляционные связи средней силы между уровнями СРБ и ФНО-α ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ) и СРБ и ИЛ-6 ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), что доказывает наличие патогенетических связей, а также выявлена прямая корреляционная связь между СРБ и DAS28 ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ). По данным европейских рекомендаций по профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы, СРБ может применяться в качестве показателя риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с умеренным или высоким уровнем сердечно-сосудистого риска вне зависимости от наличия РА [6, 8].

**Выводы.** Высокая воспалительная активность заболевания (высокие уровни СРБ, АЦЦП, а также провоспалительных цитокинов - ИЛ-6, ФНО-α) у больных РА, идентифицируют выраженность повреждения эндотелия сосудов и нарушения структурно-функциональных показателей

сердца и могут быть причиной развития грозных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что необходимо учитывать при ведении больных РА.

### Использованная литература:

1. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318-327. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-318-327>
2. Ребров А.П. Поражение сердца у больных с ревматоидным артритом. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(1):15-19. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-1-15-19>
3. Таирова Зарангис Камолидиновна, Шодиколова Гуландом Зикрияевна, Шоназарова Нодира Худойбердиевна ЧАСТОТА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ // JCRR. 2022. №4.
4. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 19–25. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052
5. Dijkshoorn B, Raadsen R, Nurmohamed MT: Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis anno 2022. J Clin Med. 2022, 11:2704. 10.3390/jcm11102704
6. Kerola, Anne Mirjam et al. "Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Impact of Inflammation and Antirheumatic Treatment." European cardiology vol. 16 e18. 13 May. 2021, doi:10.15420/ecr.2020.44
7. Shodikulova Gulandom Zikiriyayevna, Shonazarova Nodira Xudoyberdiyevna, & Sheranov Atxam Mamadiyarovich. (2022). Pathology of the Thyroid Gland in Women Rheumatoid Arthritis. Texas Journal of Medical Science, 15, 73–77. <https://doi.org/10.62480/tjms.2022.vol15.pp73-77>
8. Zikriyayevna S. G., Kamolidinovna T. Z. Stratification of Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis //Telematique. – 2023. – Т. 22. – №. 01. – С. 1114-1119.7