

КЛИНИКО - ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

*Н.А.Шостак, А.А.Мурадяни, Т.К.Логинова, В.Т.Тимофеев
Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова, РГМУ, Москва*

Резюме

Цель. Изучить клинико - иммунологические особенности ранней стадии ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. Обследовано 130 больных РА в возрасте от 16 до 80 лет (в среднем 52,2 г.), 105 жен. и 25 муж. Продолжительность заболевания до 1 г. определена у 55, от 1 г. до 3 лет - у 34, более 3 лет - у 41 больных. У 43 больных с ранним РА, помимо общепринятого обследования, проводилась оценка состояния рецепторного аппарата лимфоцитов с помощью моноклональных антител; оценивалась экспрессия антигенов CD3, CD72, CD4, CD8, CD16.

Результаты. Наиболее частыми ранними симптомами, предшествовавшими появлению типичной картины РА были: артралгии (39,2%), повышение температуры (34,6%), снижение массы тела (24,6%). Выявлены следующие особенности дебюта РА: моно-олигоартритический характер поражения суставов у 61,5% больных в первый месяц заболевания с быстрой последующей трансформацией в полиартрит. Наиболее частыми "масками" раннего РА с соответствующим неправильным диагнозом являлись "остеоартроз" (25,1%), "реактивный артрит" (24,9%) и "подагра" (4,6%). У мужчин в сравнении с лицами женского пола отмечались большая продолжительность утренней скованности, более высокие уровни С-реактивного белка и функциональной недостаточности, повышенная активация Т- и В- клеточного звеньев иммунитета (p<0,05).

Заключение. Ранний РА имеет ряд особенностей, понимание которых позволит своевременно диагностировать заболевание.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, диагностика, Т- и В- лимфоциты.

Ранний ревматоидный артрит (РА) является условно выделяемой клинико-патогенетической стадией болезни с длительностью активного синовита не более 1 года, характеризующейся антигенспецифической активацией CD4+Т-лимфоцитов, гиперпродукцией "провоспалительных" цитокинов и отсутствием признаков хронизации воспаления [1,11]. Выделение понятия "ранний РА" связано со сложившимися в настоящее время представлениями о патогенезе болезни и необходимости проведения ранней активной терапии РА [2]. Установлено, что наиболее высокая скорость нарастания рентгенологических изменений в суставах наблюдается именно в течение первых двух лет болезни, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом [4]. Раннее применение "базисных" препаратов позволяет контролировать прогрессию РА и улучшает непосредственный и отдаленный прогноз [6]. Вместе с тем своевременная диагностика раннего РА затруднена, что обусловлено разнообразием клинических форм патологического процесса, отсутствием патогномичных симптомов, а также частой несостоятельностью критериев АРА (1987) в течение первого года болезни [8].

В связи с этим одной из актуальных проблем современной ревматологии является поиск ранних критериев РА [7,10]. Особое значение придается клиническим и лабораторным тестам как наиболее доступным при ранней диагностике заболевания [3,5,9]. Однако специфических маркеров раннего РА не обнаружено, противоречивыми остаются данные исследований о половых и возрастных особенностях начала РА, иммунных нарушениях в дебюте болезни.

Целью нашего исследования было изучение ранних проявлений РА в зависимости от пола и возраста больных, определение наиболее значимых клинических и иммунологических показателей у больных РА с длительностью болезни менее 1 года.

Материал и методы

Обследовано 130 больных с достоверным РА в возрасте от 16 до 80 лет (в среднем 52,18 ± 2,04 г.), в том числе 105

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 130 БОЛЬНЫХ РА С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатели	Группы (%)		
	1 до 1года, n=55	2 1-3 года, n=34	3 >3-х лет, n=41
Клиническая форма РА			
• полиартрит	61,8	73,6	68,3
• моноолигоартрит	3,6	2,9	-
• с внесуставными проявлениями	34,6	23,5	31,7
РА в сочетании с остеоартрозом	10,9	38,2	17,1
Серопозитивный	76,4	82,4	90,2
Степень активности:			
1	32,7	23,5	36,6
2	41,8	58,8	56,1
3	25,5	17,7	7,3
R-стадия:			
0	16,4	11,7	2,4
I	58,1	20,6	7,3
II	18,2	47,1	34,2
III	7,3	20,6	41,5
IV	-	-	14,6
ФНС:			
0	3,6	2,9	-
1	52,7	26,5	14,6
2	43,7	70,6	80,5
3	-	-	4,9

Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, кв.2
РГМУ Кафедра факультетской терапии

жен. и 25 муж. Диагноз РА устанавливался на основании критериев АРА (1987). Продолжительность заболевания до 1 года установлена у 55 (1 группа), от 1 года до 3 лет - у 34 (2 группа), более 3 лет - у 41 больных (3 группа). Во всех группах преобладали больные с классической формой РА в виде симметричного серопозитивного полиартрита с умеренной воспалительной активностью (табл. 1). Изучение ранней стадии РА в группе больных от 3 лет и более проводилось ретроспективно, путем детального сбора анамнеза и по документам Московского городского ревматологического центра; обращалось внимание на время первичного обращения больных за медицинской помощью от начала заболевания и время установления диагноза РА. Всем больным проводилось общепринятое клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Иммунологическое исследование включало определение РФ методом латекс-агглютинации, уровня ЦИК методом преципитации полиэтиленгликолем (ПЭГ-тест), концентрации иммуноглобулинов основных классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. У 43 больных РА с длительностью заболевания менее 1 года проводилась оценка состояния рецепторного аппарата лимфоцитов с помощью моноклональных антител (МАТ) методом иммуно-флюоресцентной микроскопии. Оценивалась экспрессия антигена CD3 - общего Т-клеточного маркера, характеризующего способность Т-лимфоцитов к антигеннезависимой активации, CD72 - маркера В-лимфоцитов, CD4 - рецептора тропного к антигенам HLA-DR и характеризующего Т-клетки с функцией хелперов, CD8 - рецептора, экспрессирующегося на супрессорах/киллерах, CD16, характеризующего NK-клетки.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS-PC и EpiInfo 6. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Силу связи между изучаемыми параметрами и ее направленность выражали через коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Наиболее частыми ранними симптомами, предшествовавшими появлению типичной картины РА, были: 1) артралгии (преимущественно в суставах кистей и крупных суставах) - 39,2%; 2) повышение температуры - 34,6% и 3) снижение массы тела - 24,6%. Анализ ранних симптомов показал отсутствие какого-либо из критериев АРА (1987) на доклинической стадии заболевания, кроме утренней скованности, частота которой составила 5,3%, что также подтверждает недостаточную чувствительность критериев на самых ранних стадиях болезни. Этим, возможно, объясняется и позднее установление диагноза РА у обследованных больных, составившее к 12 мес. заболевания лишь 48,5% от общего числа заболевших (таблица 2).

Таблица 2
СРОКИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА РА У БОЛЬНЫХ
В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ
($n=130$ чел.)

Длительность заболевания, мес.	Установление диагноза РА	
	абс.	%
1	9	6,9
3	30	23,1
6	33	25,4
12	58	44,6

Время обращения больных за медицинской помощью в среднем составило $7,42 \pm 2,1$ мес, а установления диагноза РА не ранее чем через - $6,19 \pm 2,3$ мес в момента обращения. В целом общее время отставания установления диагноза от начала заболевания достигало $13,62 \pm 2,8$ мес. Позднее обращение больных в медицинские учреждения обус-

ловлено их недостаточной информированностью, нестойким, моноолигоартритическим характером поражения суставов в дебюте болезни, использованием пациентами нетрадиционных методов лечения и самолечения. Несвоевременность установления диагноза врачом связана, помимо атипичного начала РА, с поздним направлением пациента к ревматологу. Полученные данные отражают трудности раннего распознавания РА, которые имеют не только медицинский, но и организационный аспект. Как известно, для успешной диагностики болезни прежде всего необходимо своевременное выявление больных РА, что и определило создание в ряде стран Западной Европы - Клиник раннего артрита. Результатом данной акции явилось значительное сокращение времени обращения больных с ранними признаками РА, что способствовало установлению диагноза у 73 % больных уже в течение первых 3 мес заболевания [6].

Изучение динамики суставного синдрома у больных РА в течение первого года заболевания установило преобладание моно-олигоартритического характера поражения суставов у 61,5% больных в первый месяц заболевания. Особенности моноолигоартритического варианта начала РА явились:

- преобладание данного типа поражения суставов в дебюте РА у 88% мужчин, что достоверно выше, чем у женщин ($p < 0,01$);

- быстрая (в первые месяцы) трансформация моноолигоартрита в полиартрит. Так, к 3 мес заболевания моно-олигоартрит сохранился только у 34,6%, а к концу года - у 17,7% больных РА.

Частота поражения суставов в дебюте РА представлена в таблице 3. Если поражение суставов кистей вначале наблюдалось лишь у 33,1% больных, то к 3 мес у большинства больных РА имелось полиартритическое поражение с преимущественным вовлечением суставов кистей.

Частыми "масками" раннего РА с соответствующим неправильным диагнозом были: "остеоартроз" - у 33 (25,1%) больных, "реактивный артрит" - у 32 (24,9%), "подагра" - у 6 (4,6%) больных.

Таблица 3
ЧАСТОТА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ
СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ В ДЕБЮТЕ РА

Локализация артрита в дебюте РА	Всего больных ($n=130$)	
	абс.	%
- кисти	43	33,1
- коленные	34	26,2
- стопы	14	10,8
- голеностопные	10	7,7
- лучезапястные	9	6,8
- плечевые	7	5,4
- локтевые	1	0,8
- практически все	12	9,2

Изучение ранних клинико-лабораторных и рентгенологических изменений в зависимости от пола больных определило следующие особенности начала РА у мужчин: преимущественное поражение суставов нижних конечностей, более высокие по сравнению с женщинами показатели продолжительности утренней скованности, уровня С-реактивного белка и функциональной недостаточности (таблица 4). При корреляционном анализе обнаружены прямые взаимосвязи между мужским полом и активностью заболевания ($r=0,21$, $p=0,02$), С-реактивным белком ($r=0,19$, $p=0,03$), потерей веса ($r=0,24$, $p=0,01$) и наличием ревматоидных узелков ($r=0,18$, $p=0,04$). Как известно, активность воспалительного процесса является одним из важных

Таблица 4
НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ПОЛА НА РАННЕЙ СТАДИИ РА

Показатели	Мужчины, n=25	Женщины, n=105
ФН (%)		
0	-	4,9
1	28,6	63,4*
2	71,4*	31,7
Утренняя скованность, баллы #	2,24±0,11*	1,86±0,23
С-реактивный белок, мг %	2,25±1,04*	1,22±0,48

Примечание: * p<0,05; # градация продолжительности утренней скованности по баллам: в течение 1 часа - 1 балл, до полуночи - 2 балла, в течение всего дня - 3 балла.

факторов, определяющих скорость и характер прогрессирования РА, а раннее развитие системных проявлений ассоциируется с более тяжелым и неблагоприятным исходом заболевания [12]. Это позволяет предполагать более тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз у лиц мужского пола.

При изучении иммунного статуса больных РА с длительностью заболевания до года в сравнении с контрольной группой здоровых людей обнаружено достоверное повышение содержания в периферической крови субпопуляций Т-лимфоцитов - Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD 72+), ЦИК, иммуноглобулинов класса А и G (таблица 5).

Полученные данные подтверждают ведущую роль в патогенезе РА активированных CD4+Т-лимфоцитов. При этом отмечено отсутствие дисбаланса субпопуляций лимфоцитов, имеющих достоверно повышенные значения, что объясняет нормальные показания индекса CD4+/CD8+.

Исследование взаимосвязей между иммунологическими и клиническими признаками раннего РА определило следующие достоверные положительные корреляции между:

- повышением содержания CD4+ клеток и продолжительностью утренней скованности (r=0,34);
- количеством CD72+ CD8+-клеток и внесуставными проявлениями РА (r=0,34 и r=0,31 соответственно);
- ЦИК и активностью процесса (r=0,36), СОЭ (r=0,35), снижением массы тела (r=0,36), тестом Ричи (r=0,39).

Установленные взаимосвязи могут указывать на иммунокомплексную компоненту ранних проявлений РА, а также на участие представленных иммунологических показате-

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ, 2002,10,6,11-23.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. Arthr. Rheum., 2002,46,328-346.
3. Browning M. Rheumatoid arthritis: a primary care approach. J.Am.Acad.Nurse. Pract., 2001,13,9,399-408.
4. Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthr. Rheum., 2001,44,8,1736-1743.
5. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann. Rheum. Dis., 2002,61,4,290-297.
6. Machold K.P., Eberl G., Leeb B.F., et al. Early arthritis therapy: rationale and current approach. J. Rheum., 1998,25,13-19.

Таблица 5
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ НА РАННЕЙ СТАДИИ РА И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ (M±m)

Показатели	Больные РА (n = 43)	Здоровые (n = 30)
Лимфоциты, абс.ч.	1550,63±232,26	1300±0,18*
CD 3+, %	60,95±3,62	74,86±7,8***
CD 72+, %	52,53±5,01	46,8±6,9***
CD4+, %	35,33±5,17	27,3±5,7***
CD8+, %	23,49±4,83	10±5,3***
CD4+/ CD8+, %	1,79±0,36	1,81±0,57
CD16+, %	28,39±8,38	4,4±3,1***
Ig A, г/л	3,28±0,79	1,85±0,05**
Ig M, г/л	0,87±0,39	1,13±0,04
Ig G, г/л	22,24±3,49	11,8±0,24**
ЦИК, ед.опт.пл.	74,33±11,6	57,4±9,90**

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

лей в реализации активности заболевания и развитии системных проявлений.

Заключение. При установлении диагноза РА следует учитывать следующие клинико-иммунологические проявления ранней стадии заболевания, имевшие место в группе больных с ранним РА (55чел. с длительностью болезни < 1года):

1. Моно-олигоартритический вариант начала РА у 61,5% больных с трансформацией в течение 3 последующих мес в полиартритическую форму - у 43,8% из них и сохраняющийся к концу года только у 17,7% больных.

2. Большая выраженность воспалительного процесса, функциональной недостаточности, частоты системных проявлений и дебюта с суставов нижних конечностей у мужчин в сравнении с лицами женского пола (p<0,05).

3. Повышенную по сравнению со здоровыми лицами активацию Т- и В-клеточного звеньев иммунитета при отсутствии дисбаланса субпопуляций лимфоцитов по данным индекса CD4+/CD8+.

Установленные факты поздней диагностики РА (13,62±2,8 мес), обусловленные как несвоевременным обращением больных за медицинской помощью (через 7,42±2,1 мес), так и ошибочной трактовкой врачами суставного синдрома (в среднем в течение 6,2 мес), ставят вопрос о целесообразности создания в нашей стране клиник раннего артрита.

7. Quinn M.A., Green M.J., Conaghan P., Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2001,15,1,49-66.
8. Saraux A., Berthelot J.M., Chales G. et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. Arthr. Rheum., 2001,44,11,2485-2491.
9. Saraux A., Berthelot J.M., Chales G., et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 2002,47,2,155-165.
10. Van Riel P.L., Schumacher H.R. Jr. How does one assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice? Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2001,15,1,67-76.
11. Weisman M.H. Newly diagnosed rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2002,4,61,287-289.
12. Wolf F. The prognosis of rheumatoid arthritis: assessment disease activity in the clinic. Amer. J. Med., 1997, 103, 12-18.

Поступила 26.11.03

Abstract

*N.A. Shostak, A.A. Muradyants, T.K. Loginova,
V.T. Timofeev*

Clinical and immunological features of early rheumatoid arthritis

Objective. To study clinical and immunological features of rheumatoid arthritis (RA) early stage.

Material and Methods. 130 RA pts aged 16 to 80 years (mean age 52,5 years, 105 female and 25 male) were examined. 55 pts had disease duration up to 1 year, 34 - between 1 and 3 years and 41 - more than 3 years. Standard clinical, laboratory and radiological examination was performed in all pts. In 43 pts with early RA T and B cell receptors were studied with monoclonal antibodies against CD3, CD72, CD4, CD8, CD16.

Results. The most frequent initial symptoms preceding characteristic RA picture were arthralgia (39,2%), fever (34,6%) and body weight loss (24,6%). Mono- or oligoarticular onset with subsequent quick transformation into polyarthritis within one year revealed in 61,5% of pts was the usual feature of early RA. The most frequent false diagnoses in early RA were osteoarthritis (in 25,1%), reactive arthritis (in 24,9%) and gout (in 4,6%). Male pts had longer morning stiffness, higher levels of C-reactive protein, more pronounced functional disability, T and B cell immunity activation than female.

Conclusion. Understanding of essential clinical and immunologic features of early RA will allow to diagnose the disease in time.

Key words: *early rheumatoid arthritis, diagnosis, T and B lymphocytes.*