

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени И. К. АХУНБАЕВА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ

ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Диссертационный совет Д 14.23.683

На правах рукописи
УДК 616.72-002.722-08:612.017.1(575.2)(043)

ЭШБАЕВА ЧЫНАРА АБДАСБЕКОВНА

**СПОНТАННАЯ И АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ
ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ В-ЛИМФОЦИТОВ В КЛИНИКЕ
И ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

14.01.22 – ревматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2024

Работа выполнена на кафедре терапии Южного филиала Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова.

Научный руководитель: **Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пропедевтики внутренних
болезней Ошского государственного
университета

Официальные оппоненты: **Бабаева Аида Руфатовна**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Тогизбаев Галымжан Асылбекович
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры ревматологии НАО
«Казахский национальный медицинский
университет им. С. Д. Асфендиярова», главный
ревматолог Министерства здравоохранения
Республики Казахстан, г. Алматы

Ведущая организация: НАО «Медицинский университет Астана», кафедра семейной медицины № 1 (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а).

Защита диссертации состоится «7» июня 2024 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.23.683 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, соучредители: Национальный центр фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и Ошский государственный университет: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а, конференц-зал, ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-jra-vb6-jpq>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а), Ошского государственного университета (723500, г. Ош, проспект Ленина, 331) и на сайте: <https://vak.kg>

Автореферат разослан 7 мая 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Б. Б. Мырзалиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, характеризующееся персистирующим воспалением преимущественно периферических (синовиальных) суставов, с формированием симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита, сочетающееся в ряде случаев с внесуставными проявлениями [Х. Кайзер, 2019].

Ранний РА является условно выделяемой клинико-патогенетической стадией болезни с длительностью заболевания не более года, а при более строгой оценке только первые 6 месяцев заболевания можно отнести к раннему РА [Е. Л. Насонов, 2017; Д. Е. Каратеев, 2011; В. Combe, 2016]. Дебют болезни или «ранний» РА характеризуется развитием синовита и внесуставных проявлений заболевания и связан с выраженными нарушениями клеточных и гуморальных иммунных реакций. «Ранний» РА – промежуток времени, в течение которого активная терапия может эффективно затормозить прогрессирование поражения суставов [D. Aletaha, 2010].

В мире РА страдает 1-2% населения и при этом более 50% больных становятся инвалидами в первые 5 лет от начала заболевания [J. S. Smolen, 2018; L. Hunt, 2014; Ю. В. Муравьев, 2017; Ю. А. Олюнин, 2014], в связи с чем РА представляет серьезную медико-биологическую и социально-экономическую проблему для любой страны. При этом наиболее существенными звеньями борьбы с данной болезнью является диагностика и лечение в его ранней стадии, т.е. раннего РА [Г. А. Тогизбаев, 2010; Н. W. Van Steenberg, 2016; L. Chua-Aguilera, 2017; P. Katz, 2017; Т. Kapoor, 2018].

Характерными признаками раннего РА является наличие ревматоидного фактора и антител к циркулирующим цитруллинированным пептидам, которые коррелируют с тяжестью течения болезни, быстрым прогрессированием деструкции суставов и частым развитием системных проявлений [M. Brink, 2013; Т. Tasliyurt, 2013; A. Van Zanten, 2017; С. Hecht, 2015; A. Kastbom, 2016; K. DeQuattro, 2017; E. Marcucci, 2018]. Но при этом, ревматоидный фактор и антитела к циркулирующим цитруллинированным пептидам у больных ранним РА выявляются только в 50% случаев, что свидетельствует о низкой «чувствительности» и «специфичности» этих классических методов диагностики раннего РА [А. А. Новиков, 2010].

В то же время известен тот факт, что наиболее характерным иммунопатологическим признаком РА является аутоиммунизация к собственному агрегированному иммуноглобулину G (aIgG) с образованием ревматоидного фактора. При этом стимуляция *in vitro* агрегированным IgG лимфоцитов больных РА приводит к секретированию в большом количестве Ig,

а также ревматоидного фактора и антител к циркулирующим цитруллинированным пептидам [А. Т. Соре, 2018].

Но при этом остаются невыясненными диагностическое и клиническое значения спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов к aIgG при раннем РА, а также отмечается недостаточное количество методов контроля эффективности лечения раннего РА, поэтому их разработка является актуальной задачей ревматологии.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования. Усовершенствование диагностики, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения раннего РА на основе исследования спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов.

Задачи исследования:

1. Оценить антигенспецифическую пролиферативную активность В-лимфоцитов при раннем РА.

2. Исследовать спонтанную пролиферативную активность В-лимфоцитов при раннем РА.

3. Провести корреляционный анализ показателей спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов с некоторыми классическими клинико-лабораторными признаками раннего РА.

4. Изучить динамику показателей спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов при раннем РА в зависимости от вида лечения.

Научная новизна полученных результатов. Впервые у больных ранним РА были изучены показатели спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов. Показатель антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов при раннем РА был достоверно выше, чем при остеоартрите со вторичным синовитом, реактивном артрите и внеаксиальной форме раннего анкилозирующего спондилита. В группе больных ранним РА частота обнаружения положительного результата антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов была значительно выше, чем выявление позитивного результата ревматоидного фактора и антител к циркулирующим цитруллинированным пептидам. Таким образом, при раннем РА определение показателя антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов обладает более высокой диагностической ценностью, чем определение ревматоидного фактора и антител к циркулирующим цитруллинированным пептидам.

Уровень спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов был достоверно выше, чем при остеоартрите со вторичным синовитом, реактивном артрите и внеаксиальной форме раннего анкилозирующего спондилита. При раннем РА показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов с высокой активностью (III и II степенями активности) был выше, чем с низкой активностью (I степенью активности) болезни, т.е. при раннем РА диагностическое значение спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов отражает наличие и степень воспалительной активности. У больных ранним РА с I (минимальной) степенью активности показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов были достоверно выше нормальных значений, в то время как общепринятые лабораторные показатели воспалительной активности были в пределах нормы.

Отмечена высокая и средняя коррелятивная связь показателей спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов с общепринятыми значениями воспалительной активности патологического процесса при раннем РА.

У больных ранним РА наиболее выражена динамика показателей спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов отмечена в группе больных с высокой клинико-лабораторной эффективностью лечения, а в группе пациентов с отсутствием клинико-лабораторного эффекта динамика вышеуказанных показателей отсутствовала.

Практическая значимость полученных результатов. Определение антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов может быть использовано в качестве дополнительного метода диагностики раннего РА, особенно с минимальной активностью, а также в дифференциальной диагностике раннего РА с остеоартритом со вторичным синовитом, реактивным артритом и внеаксиальной формой анкилозирующего спондилита.

При раннем РА показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов обладает достаточной информативностью в определении степени активности болезни, что имеет существенное значение в клинической практике врача-ревматолога.

Различные уровни спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов у больных ранним РА в зависимости от степени активности патологического процесса и продолжительности течения болезни способствуют назначению индивидуальных схем медикаментозной терапии, что значительно повышает ее эффективность.

Показатели спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов при раннем РА могут использоваться в качестве критериев оценки эффективности проводимого лечения. Результаты

исследования внедрены в Ошскую межобластную объединенную клиническую больницу, в Ошскую городскую клиническую больницу и в медицинскую клинику при Ошском государственном университете.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных ранним РА отмечена более высокая клинико-иммунологическая активность болезни, чем у больных РА с длительностью болезни более 2-х лет.

2. Определение антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов может быть использовано в диагностике раннего РА, в том числе с минимальной активностью и в дифференциальной диагностике раннего РА с остеоартритом со вторичным синовитом, реактивным артритом, внеаксиальной формой анкилозирующего спондилита для контроля эффективности проводимой терапии.

3. При раннем РА показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов может быть использован для выявления минимальной активности патологического процесса.

4. У больных ранним РА показатель антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов коррелирует с другими общепринятыми диагностическими признаками, а показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов - со многими лабораторными показателями воспалительной активности болезни.

Личный вклад соискателя. Соискатель лично участвовал в отборе и обследовании пациентов в основную и контрольную группы. Проводился набор клинического материала, регистрация и интерпретация данных клиническо-лабораторных, иммунологических и инструментальных методов обследования, со статистической обработкой полученных результатов. Исследования по изучению клинического значения спонтанной и антигенспецифической активности В-лимфоцитов проведены автором лично.

Апробации результатов диссертации. Материалы работы доложены на: I съезде ревматологов Узбекистана (Ташкент, 2016); Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2019, 2020, 2023); II съезде ревматологов Узбекистана (Ташкент, 2018); IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018); V съезде врачей общей практики (семейных врачей) России (Киров, 2018); международной научно-практической конференции ученых Андижанского государственного института Республики Узбекистан (Андижан, 2018); научно-практической конференции врачей Ошской межобластной клинической больницы (Ош, 2018); 2-м международном форуме врачей общей практики (семейных врачей) (Н.Новгород, 2019); II конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2019); Всероссийском конгрессе с международным участием

«Боткинские чтения» (Москва, 2019); международной научно-практической конференции ученых Ошского государственного университета (Ош, 2019); конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» (Душанбе, 2019); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 2019); V Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2020); международной научно-практической конференции ученых Кыргызско-Российского университета (Ош, 2021); международной научно-практической конференции «Современная ревматология: новые подходы к диагностике и лечению» (Ташкент, 2022); ежегодной международной научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» (Бишкек, 2022, 2023, 2024); VI Евразийском конгрессе ревматологов (Алматы, 2022); международной школе ревматологов (Шымкент, 2022, 2023); международной научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 2022); V конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2022); I межвузовской научно-практической конференции «Диалоги о внутренней медицине» (КРСУ, Бишкек, 2023); объединенном конгрессе кардиологов и международном симпозиуме «Медицина шелкового пути» (Бишкек, 2023); международной научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы ревматологии» (Ташкент, 2024); симпозиуме APLAR-2024 и 7-м конгрессе ревматологов Казахстана (Алматы, 2024).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных НАК ПКР и индексируемых системами РИНЦ. Подана 1 заявка для получения патента на изобретение (№20230056.1 KG 16.08.2023г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 96 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы методологии и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников и приложений. Работа содержит 9 таблиц и 3 рисунка. Указатель использованных источников включает 248 публикаций, в том числе 86 русскоязычных и 162 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлена актуальность темы исследования, отмечены цель и задачи, дана новизна работы и практическая значимость, а также основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. Проведен тщательный обзор литературы, посвященный анализу клинических аспектов диагностики раннего ревматоидного артрита, оценке спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов в клинике и лечении раннего ревматоидного артрита.

Глава 2. Методология и методы исследования.

Объект исследования: больные ранним ревматоидным артритом.

Предмет исследования: изучение клинико-лабораторных особенностей течения раннего ревматоидного артрита, оценка спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов при раннем РА.

2.1 Контигент обследованных лиц.

Основную группу исследования составили 134 больных ранним РА. Сравнительную группу составили 68 больных РА в развернутой и поздней стадии (с длительностью болезни более 2-х лет), 57 больных остеоартритом (ОА) со вторичным синовитом, 39 больных с реактивным артритом (РеА) и 35 внеаксиальной формой анкилозирующего спондилита (АС).

Так как антигенспецифическая пролиферативная активность В-лимфоцитов (АГПАВЛ) нами была изучены впервые, то эти исследования были проведены в контрольной группе, которую составили здоровые лица, из числа студентов 3-5 курсов медицинского факультета Ошского государственного университета в возрасте 21-26 лет, не страдающие хроническими заболеваниями и не получавшие никаких вакцинаций в течение 6 месяцев.

Обследование больных основной и сравнительных групп проводили в отделении ревматологии Ошской межобластной объединенной клинической больницы.

Диагноз ранний РА устанавливали на основании критериев EULAR (2010).

Критериями включения больных ранним РА в исследование явились: активная стадия болезни; наличие клинических и лабораторных признаков, соответствующих I, II или III степеням активности, лечение больных базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или гормональными кортикостероидами (ГКС) в зависимости от степени активности; информированное согласие больного.

Критериями исключения больных из исследования были: ремиссия болезни, невозможность выполнения условий исследования, отказ пациента.

Все больные ранним РА, включенные в исследование, в зависимости от проводимой терапии были разделены на 4 (четыре) группы: 1-ая группа больных (22 чел.) в качестве базисной терапии получали сульфасалазин перорально в дозе 2000 мг/сут., 2-ая группа (56 чел.) - плаквенил

перорально 200 мг/сут., 3-ая группа (38 чел.) - метотрексат подкожно 15-20 мг/нед. №8, а затем перорально в этой же дозе и 4-ая группа больных (18 больных) получали анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (Ацеллбия, Биокад ЗАО, Россия) в дозе 500 мг 2 раза с интервалом в 2 недели каждые 24 недели (на курс 4 инфузии в общей дозе 2000 мг). Во всех 4-х группах больных базисную терапию проводили на фоне приема НПВП или ГКС в стандартных дозах.

2.2 Методы исследования больных ранним РА. При выполнении диссертационной работы были использованы следующие методы исследования: клинические методы исследования; лабораторные методы исследования; инструментальные методы исследования; определение СПАВЛ; определение АГПАВЛ.

2.2.1 Клинические методы исследования. Клиническое обследование больных включало в себя сбор жалоб, анамнестических данных, объективного осмотра больных с определением антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела), оценку выраженности поражения периферических суставов, функционального статуса больных, качества жизни пациента.

Оценку выраженности клинических признаков поражения периферических суставов проводили для определения степени активности и контроля эффективности лечения у больных ранним РА.

2.2.2 Лабораторные методы исследования. Для выполнения целей и задач диссертации нами были проведены следующие лабораторные методы исследования больных ранним РА: определение СОЭ, СРБ, IgG, РФ, АЦЦП.

Определение СРБ, IgG, РФ, АЦЦП проводили иммуноферментным анализом (ИФА).

2.2.3 Инструментальные методы исследования. Проводились следующие инструментальные методы исследования: рентгенологические исследования суставов и органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография суставов, электро-, эхо- и фонокардиографические исследования сердца, а также ультразвуковое исследование внутренних органов на УЗИ аппарате «GE Voluson E8».

2.2.4 Определение спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ). Спонтанную пролиферативную активность В-лимфоцитов определяли методом количественной цитофлюориметрии. За положительный результат данного исследования принято значение СПАВЛ равное 125 усл.ед. и более.

2.2.5 Определение антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов (АГПАВЛ). Антигенспецифическую пролиферативную активность В-лимфоцитов определяли методом

количественной цитофлюориметрии. За положительный результат АГПАВЛ на aIgG принято его значение превышающее его значение у здоровых $M \pm \sigma$ (т.е. равное 160 усл.ед. и более).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 25, с применением пакета стандартных статистических программ. Переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M (SD)$ с доверительным интервалом 95%. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Z, а также параметрического t – критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.

3.1 Клинико-лабораторные особенности течения раннего ревматоидного артрита. В группе больных ранним РА, включенных в исследование, женщины составили 108 (80,6%), а мужчины – 26 (19,4%), средний возраст больных был $42,9 \pm 4,4$ лет и средняя продолжительность болезни составила $19,2 \pm 3,7$ месяцев.

I степень активности болезни выявлена у 24 (17,9%), II степень – у 51 (38,1%) и III степень – у 59 (44,0%) пациентов ранним РА. Моноартрит обнаружен у 9 (6,7%), олигоартрит – у 21 (15,7%) и полиартрит – у 104 (77,6%) больных ранним РА. Симметричный артрит отмечен у 109 (81,3%), а несимметричный артрит – у 25 (18,7%) пациентов ранним РА.

Положительный тест «поперечного сжатия» определен у 91 (67,9%), в том числе пястно-фаланговых суставов – у 21 (15,7%) и полиартрит – у 104 (77,6%) больных ранним РА.

Утренняя скованность выявлена у 99 (73,9%), в том числе от 30 мин до 2-х часов – у 78 (58,2%) и более 2-х часов – у 21 (15,7%) пациентов ранним РА.

Ослабление силы сжатия кистей отмечено у 83 (61,9%) больных РА.

Контрактура суставов обнаружена у 66 (49,3%), в том числе нестойкая или болевая – у 61 (45,6%) и стойкая или без болевая – у 5 (3,7%) пациентов ранним РА.

Все 134 пациента (100%) с ранним ревматоидным артритом страдают артритом периферических суставов. Среди них наблюдаются поражения височно-нижнечелюстных суставов у 6 пациентов (4,5%), грудино-ключичных у 5 пациентов (3,7%), акромиально-ключичных у 7 пациентов (5,2%), плечевых у 26 пациентов (19,4%), локтевых у 29 пациентов (21,6%), лучезапястных у 72 пациентов (53,7%), пястно-фаланговых у 87 пациентов (64,9%), проксимальных межфаланговых у 92 пациентов (68,7%), дистальных межфаланговых у 11 пациентов (8,2%), тазобедренных у 23 пациентов (17,2%), коленных у 66 пациентов (49,3%), голеностопных у 34 пациентов (25,4%), таранно-пяточных у 36 пациентов (26,9%), межплюсневых у 39 пациентов (29,1%), плюснефаланговых у 66 пациентов (49,3%) и крестцово-подвздошных у 14 пациентов (10,5%).

Системные проявления отмечены у 49 (36,6%) больных ранним РА, в том числе ревматоидные узелки - у 38 (28,4%), общие симптомы (лихорадка, похудание, общая слабость) - у 27 (20,1%), миалгии и миозиты - у 19 (14,2%), кожный васкулит (дигитальный артериит) – у 13 (9,7%), лимфоаденопатия - у 18 (13,4%), висцериты – у 15 (11,1%), поражение системы крови (анемия, тромбоцитоз и нейтропения) – у 31 (23,1%) и синдром Шегрена - у 12 (9,0%) пациентов ранним РА.

У больных ранним РА повышение СОЭ выявлено в 101 (75,4%), повышение СРБ - в 107 (79,8%), повышение уровня ЦИК - в 98 (73,1%), повышение уровней IgG - в 91 (67,9%), РФ в сыворотке крови - в 69 (51,5%), АЦЦП в сыворотке крови - в 77 (57,5%), эрозии костей на R суставов - в 33 (24,6%), костный отек на МРТ суставов - в 68 (50,7%) и эрозии на МРТ суставов в 45 (33,6%) случаев.

У пациентов ранним РА значение СРБ ($22,3 \pm 2,8$ мг/мл) было выше достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с больными ОА со вторичным синовитом ($9,2 \pm 3,2$ мг/мл) и не достоверно (в виде тенденции) по сравнению с больными РеА и внеаксиальной формой раннего АС ($15,5 \pm 3,1$ мг/мл и $16,4 \pm 3,0$ мг/мл соответственно).

Уровень IgG у больных ранним РА ($24,2 \pm 3,5$ г/л) был выше достоверно ($p < 0,01$), чем у больных ОА со вторичным синовитом ($14,3 \pm 2,9$ г/л), и не достоверно (в виде тенденции), чем у больных с РеА и внеаксиальной формой раннего АС ($17,9 \pm 3,8$ г/л и $19,3 \pm 3,6$ г/л соответственно).

У больных ранним РА значение РФ ($71,7 \pm 7,6$ МЕ/мл) было значительно больше ($p < 0,001$) в отношении пациентов с ОА со вторичным синовитом ($28,3 \pm 7,8$ МЕ/мл) и минимально достоверно выше ($p < 0,05$) в сравнении больными РеА и внеаксиальной формой АС ($43,1 \pm 9,5$ МЕ/мл и $42,3 \pm 9,7$ МЕ/мл соответственно).

Уровень АЦЦП у больных ранним РА ($31,9 \pm 3,8$ Ед/мл) было достоверно больше ($p < 0,001$) в отношении пациентов с ОА со вторичным синовитом ($10,7 \pm 4,4$ Ед/мл) и с минимальной достоверностью выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными РеА и внеаксиальной формой раннего АС ($16,1 \pm 5,7$ Ед/мл и $15,7 \pm 5,5$ Ед/мл соответственно).

Продолжительность утренней скованности у пациентов ранним ревматоидным артритом ($104,3 \pm 14,3$ минуты) была значительно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами в развёрнутой стадии РА ($154,4 \pm 15,7$ минуты) как представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Выраженность некоторых клиничко-лабораторных признаков болезни у больных РА в ранней и поздней стадии болезни ($M \pm m$)

Признаки	Больные ранним РА (n=134)	Больные с развернутой стадией РА (n=68)	p
Длительность утренней	$104,3 \pm 14,3$	$154,4 \pm 15,7$	$p < 0,05$

СКОВАННОСТИ В МИН.			
Выраженность боли в суставах (ВАШ в мм)	53,2±2,7	43,7±3,1	p<0,05
Число болезненных суставов	17,6±1,8	11,8±2,1	p<0,05
Число припухших суставов	12,5±1,6	8,2±1,4	p<0,05
DAS28	6,8±1,2	3,1±1,3	p<0,05
СОЭ, мм/ч	37,3±3,7	27,1±3,3	p<0,05
СРБ, мг/мл	21,8±2,8	13,4±3,0	p<0,05
IgG, г/л	24,2±3,4	14,1±3,2	p<0,05
РФ, МЕ/мл	69,8±6,1	52,5±5,5	p<0,05
АЦЦП, Ед/мл	33,7±3,4	23,3±3,8	p<0,05

Примечание: p – разница между группами больных ранним РА и развернутой стадией РА.

Как указано в таблице 3.1. у пациентов с ранним ревматоидным артритом выраженность боли в суставах (53,2±2,7 мм по данным ВАШ) была значительно выше (p<0,05) по сравнению с пациентами на развёрнутой стадии РА (43,7±3,1 мм по ВАШ).

У пациентов ранним РА число болезненных суставов было достоверно больше (p<0,05) по сравнению с развернутой стадией РА (17,6±1,8 против 5,3±1,6 мм по ВАШ).

Число припухших суставов у больных ранним РА (12,5±1,6) было достоверно больше (p<0,05) в сравнении с развернутой стадией РА (11,8±2,1).

Показатель DAS 28 у пациентов ранним РА (6,8±1,2) был убедительно выше (p<0,05) по сравнению с развернутой стадией (3,1±1,3).

Уровень СОЭ у больных ранним РА (37,3±3,7 мм/ч) был значительно выше (p<0,05) по сравнению с развернутой стадией (27,1±3,3 мм/ч).

У пациентов с ранним ревматоидным артритом уровень С-реактивного белка (21,8±2,8 мг/мл) был значительно выше (p<0,05) в отношении пациентов на развёрнутой стадии (13,4±3,0 мг/мл).

Уровень IgG у больных ранним РА (24,2±3,4 г/л) был истинно выше (p<0,05) по сравнению с развернутой стадией (14,1±3,2 г/л).

У больных ранним РА значение РФ (69,8±6,1 МЕ/мл) было выше (p<0,05) по сравнению с развернутой стадией (52,5±5,5 МЕ/мл).

Уровень АЦЦП у больных ранним РА (33,7±3,4 Ед/мл) был с достоверностью выше (p<0,05) по сравнению с развернутой стадией (23,3±3,8 Ед/мл).

У пациентов с ранним ревматоидным артритом и активностью II и III степеней выраженность боли в суставах (54,8±3,1 мм по ВАШ) была значительно выше (p<0,05) по сравнению с пациентами с активностью I степени (43,3±3,2 мм по ВАШ).

Количество болезненных суставов у пациентов с активностью II и III степеней также было достоверно больше ($p < 0,05$), чем у пациентов с активностью I степени ($18,7 \pm 1,9$ против $13,3 \pm 1,6$ мм по ВАШ).

Кроме того, у пациентов с активностью II и III степеней количество припухших суставов ($13,3 \pm 1,6$) было значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с активностью I степени ($8,7 \pm 1,5$).

Показатель DAS28 у пациентов ранним РА с II и III степенями активности ($7,1 \pm 1,4$) с достоверностью был выше ($p < 0,05$) по сравнению с I степенью активности ($2,7 \pm 1,3$).

У пациентов с ранним ревматоидным артритом и активностью II, III степеней уровень СОЭ ($41,2 \pm 3,9$ мм/ч) был значительно выше ($p < 0,01$ по сравнению с пациентами с активностью I степени ($26,1 \pm 3,6$ мм/ч).

У пациентов с ранним ревматоидным артритом и активностью II и III степеней уровень СРБ ($23,5 \pm 3,1$ мг/мл) был значительно выше ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами с активностью I степени ($14,3 \pm 2,9$ мг/мл).

Уровень иммуноглобулина G (IgG) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) II и III степени активности (соответственно $25,4 \pm 3,6$ г/л) значительно превышал уровень IgG у пациентов с I степенью активности ($14,3 \pm 2,9$ г/л), что демонстрировалось статистически значимым различием ($p < 0,05$).

Аналогично, уровень ревматоидного фактора (РФ) у пациентов с II и III степенями активности ($74,6 \pm 7,5$ МЕ/мл) был значительно выше, чем у пациентов с I степенью активности ($49,4 \pm 6,7$ МЕ/мл), согласно статистическому анализу ($p < 0,05$).

Уровень АЦЦП также демонстрировал статистически значимое повышение у пациентов с II и III степенями активности ($34,8 \pm 4,3$ Ед/мл) по сравнению с теми, у кого была I степень активности ($18,8 \pm 3,9$ Ед/мл), с уровнем значимости $p < 0,01$.

У пациентов ранним РА с минимальной активностью болезни, с одной стороны, и у больных ОА со вторичным синовитом, РеА и внеаксиальной формой раннего АС, с другой стороны, значения СРБ, IgG, РФ и АЦЦП приблизительно одинаковые и достоверных ($p > 0,05$) различий между этими группами больных по этим показателям нет.

При раннем РА с минимальной активностью уровень СОЭ выше нормативных значений обнаружен в 21 (63,6%), СРБ – в 22 (66,7%), IgG – в 18 (54,5%), РФ – в 10 (41,7%) и АЦЦП – 12 (50,0%) случаев.

3.2 Антигенспецифическая пролиферативная активность В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите.

У больных ранним РА изучение антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов (АГПАВЛ) на aIgG нами проводилось впервые.

Поэтому проводили сравнительный анализ АГПАВЛ у больных ранним РА с контрольной группой (со здоровыми лицами) и группой сравнения (с ОА со вторичным синовитом, РеА и внеаксиальной формой раннего АС).

В этой главе у больных ранним РА проведен сравнительный анализ диагностической ценности АГПАВЛ на aIgG с общепринятыми диагностическими клинико-лабораторными признаками болезни.

Кроме того, мы изучали АГПАВЛ на aIgG при различных клинических вариантах раннего РА.

Уровни АГПАВЛ на aIgG в контрольной группе, при различных клинических вариантах раннего РА и у больных группы сравнения показаны в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Уровень АГПАВЛ на aIgG в обследованных группах

Обследованные Группы	N	M±SD в усл.ед.	Положительный результат		p
			абс.ч.	%	
Здоровые лица	30	138,3±5,8	0	0	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05 p ₆ <0,01 p ₇ <0,05 p ₈ <0,05
ОА	57	147,3±5,6	3	5,2	
РеА	39	151,2±6,1	4	10,3	
АС	35	152,6±6,4	5	14,3	
Ранний РА	134	183,5±5,5***	103	76,9	
I степень активности раннего РА	24	181,1±6,3***	15	62,5	
II и III степени активности раннего РА	110	185,2±6,4***	88	80,0	
Развернутая стадия РА	68	181,7±6,6***	56	82,3	

*Примечание: за положительный результат АГПАВЛ на aIgG принято его значение у здоровых $M \pm \sigma$ (т.е. равное 160 усл.ед. и более); * достоверно по сравнению со здоровыми лицами (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$); p₁–p₈ – разница показателя АГПАВЛ между сравниваемыми подгруппами раннего РА.*

В представленной таблице 3.2 видно, что у пациентов ранним РА уровень показателя АГПАВЛ на aIgG был истинно выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$), положительные значения АГПАВЛ на aIgG выявлены у 103 (76,9%) пациентов ранним РА и ни одного случая среди здоровых лиц.

Также в таблице 3.2 описаны, показатели АГПАВЛ на aIgG у больных с ОА со вторичным синовитом (147,3±5,6 усл. ед.), РеА (151,2±6,1 усл. ед.), с внеаксиальной формой раннего АС (152,6±6,4 усл. ед.) и был на одном уровне с данным показателем у здоровых лиц (138,3±5,8 усл. ед.), т.е. по уровню АГПАВЛ не было достоверной разницы ($p > 0,05$) между больными с ОА со вторичным синовитом, РеА, внеаксиальной формой раннего АС, с одной стороны, и здоровыми лицами, с другой стороны.

Уровень АГПАВЛ на aIgG у больных ранним РА был достоверно выше, чем у больных с ОА со вторичным синовитом ($p < 0,001$), РеА ($p < 0,001$),

внеаксиальной формой раннего АС ($p < 0,001$). При этом, положительный результат АГПАВЛ на aIgG обнаружен у 76,9% больных ранним РА, что значительно выше, чем у больных внеаксиальной формой раннего АС (14,3%), РеА (10,3%) и ОА со вторичным синовитом (5,2%).

У больных ранним РА проведен сравнительный анализ диагностической ценности АГПАВЛ на aIgG с такими общепринятыми диагностическими клинико-лабораторно-инструментальными признаками болезни, как тест «поперечного сжатия» пястно-фаланговых суставов, артрит пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и коленных суставов, повышение РФ и АЦЦП в сыворотке крови, эрозии костей на рентгенограмме суставов, костный отек и эрозии костей на МРТ суставов.

Также стоит отметить то, что у больных ранним РА частота обнаружения положительного результата АГПАВЛ на aIgG выше, чем выявление положительного теста «поперечного сжатия» пястно-фаланговых суставов (на 9,0%), артрита пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и коленных суставов (на 12,0%, 8,2% и 27,6%), повышенных уровней РФ и АЦЦП в сыворотке крови (на 25,4% и 19,4%), эрозий костей на рентгенограмме суставов (на 52,3%), костного отека и эрозий костей на МРТ суставов (на 26,2% и 43,3%).

У больных ранним РА в сравнении с больными РеА и внеаксиальной формой раннего АС достоверность разницы уровня АГПАВЛ на aIgG ($p < 0,001$) превышает достоверность отличий по таким классическим лабораторным показателям, как РФ и АЦЦП ($p < 0,05$).

Показатель АГПАВЛ на aIgG у больных ранним РА ($183,5 \pm 5,5$ усл.ед.) был выше по сравнению с больными в развернутой стадии РА ($181,7 \pm 6,6$ усл.ед.), но не достоверно ($p > 0,05$).

По уровню показателя АГПАВЛ на aIgG между больными ранним РА с II и III степенями активности ($185,2 \pm 6,4$ усл.ед.) и с I степенью активности ($181,1 \pm 6,3$ усл.ед.) достоверных различий ($p > 0,05$) не выявлено.

При раннем РА с минимальной активностью уровень частоты положительного результата АГПАВЛ на aIgG выше частоты обнаружения РФ (на 20,8%) и АЦЦП (на 12,2%)

3.3 Спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите. Уровни СПАВЛ при различных клинических вариантах раннего РА и у больных группы сравнения приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Уровень СПАВЛ в обследованных группах

Обследованные Группы	N	M±SD в усл.ед.	Частота положительных результатов		p
			абс.ч.	%	

ОА	57	124,7±5,2	9	15,8	p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01 p ₅ <0,01 p ₆ <0,001 p ₇ <0,05
РеА	39	138,5±5,9	21	53,9	
АС	35	139,6±5,1	29	82,9	
Развернутая стадия РА	68	144,2±3,1	56	82,3	
Ранний РА	134	161,8±5,6	129	96,3	
I степень активности раннего РА	24	153,5±4,3	19	79,2	
II и III степени активности раннего РА	110	170,9±5,4	110	100	

*Примечание: за положительный результат СПАВЛ принято его значение равное 125 усл.ед. и более; * достоверно по сравнению со здоровыми лицами (* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001); p₁– p₇ – разница показателя АГПАВЛ между сравниваемыми подгруппами раннего РА.*

Анализируя данные, представленные в таблице 3.3, можно отметить, что уровень показателя специфического для ревматоидного артрита СПАВЛ у пациентов с ранним РА значительно превышал его уровень у пациентов с остеоартритом (ОА) со вторичным синовитом (p<0,001), реактивным артритом (РеА) (p<0,01) и внеаксиальной формой раннего анкилозирующего спондилита (АС) (p<0,01). Показатели позитивного результата СПАВЛ были обнаружены у 96,3% пациентов с ранним РА, что превышает процент у пациентов с внеаксиальной формой раннего АС (82,9%), РеА (53,9%) и ОА со вторичным синовитом (15,8%). Таким образом, частота положительного результата СПАВЛ при раннем РА, по сравнению с внеаксиальной формой АС, РеА и ОА со вторичным синовитом, оказывается выше на 13,4%, 42,4% и 80,5% соответственно.

Так у больных ранним РА частота обнаружения положительного результата СПАВЛ была выше, чем выявление таких показателей, как полиартрит (на 18,7%), симметричный артрит (на 15,0%), утренняя скованность до 2-х часов (на 38,1%), ослабление силы сжатия кистей (на 34,4%), нестойкая или болевая контрактура суставов (на 50,7%), артрит пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и коленных суставов (на 31,4%, 27,6% и 47,0%), повышение уровней СОЭ (на 20,9%), СРБ (на 16,5%) и IgG (на 28,4%).

Следует отметить тот факт, что у больных ранним РА в сравнении с больными РеА и внеаксиальной формой раннего АС достоверность разницы уровня СПАВЛ (p<0,01) превышает достоверность отличий по таким классическим лабораторным иммуновоспалительным показателям, как СРБ, IgG и РФ (p<0,05)

Из данных таблицы видно, что уровень СПАВЛ у пациентов с ранним РА составил (161,8±5,6 усл.ед.), что значительно превышал уровень у пациентов с развернутой стадией РА (148,2±3,1 усл. ед.), согласно статистическому анализу (p<0,05).

При этом, достоверность отличия раннего РА от развернутой стадии РА по показателю СПАВЛ ($p < 0,01$) превышает по сравнению с такими классическими клинико-лабораторными показателями, как длительность утренней скованности ($p < 0,05$), выраженность боли в суставах ($p < 0,05$), число болезненных суставов ($p < 0,05$), число припухших суставов ($p < 0,05$), показатель DAS28 ($p < 0,05$), уровень СОЭ ($p < 0,05$), значение СРБ ($p < 0,05$), уровень IgG ($p < 0,05$), значение РФ ($p < 0,05$) и уровень АЦЦП ($p < 0,05$).

В представленной таблице 3.3, уровень СПАВЛ у пациентов ранним РА с II и III степенями активности ($168,9 \pm 5,4$ усл.ед.) был истинно выше ($p < 0,01$) по сравнению с больными РА I степенью активности ($149,9 \pm 5,4$ усл.ед.) болезни. Стоит отметить то, что достоверность отличия II и III степеней активности раннего РА от I степени активности данной болезни по уровню СПАВЛ ($p < 0,01$) превышает достоверность отличий этих вариантов болезни таким классическим клинико-лабораторным показателям, как длительность утренней скованности, выраженность суставной боли, количество болезненных и припухших суставов, показатель DAS28, уровни IgG, РФ и АЦЦП ($p < 0,05$).

Как описано в таблице 3.3, показатель СПАВЛ у больных ранним РА с минимальной активностью ($153,5 \pm 4,3$ усл.ед.) был значительно выше ($p < 0,001$), чем у больных с ОА со вторичным синовитом ($124,7 \pm 5,2$ усл.ед.), а также достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с РеА ($138,5 \pm 5,9$ усл.ед.) и внеаксиальной формой раннего АС ($139,6 \pm 5,1$ усл.ед.).

Из данной таблицы видно, что при раннем РА с минимальной активностью уровень СПАВЛ был выше нормативных значений обнаружен в 79,2% случаев, что выше положительного результата СОЭ (на 15,6%), СРБ (на 12,5%) и IgG (на 24,7%).

3.4 Корреляция у больных с ранним ревматоидным артритом показателей спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов на aIgG с классическими клинико-лабораторными признаками болезни.

Наблюдается значительная взаимосвязь между показателем СПАВЛ и частотой обнаружения полиартрита ($r = 0,88$), а также симметричного артрита ($r = 0,86$), теста «поперечного сжатия» пястно-фаланговых суставов ($r = 0,72$) и повышенных значений СОЭ ($r = 0,74$) и СРБ ($r = 0,82$) в анализах крови.

Показана средняя коррелятивная связь показателя СПАВЛ с частотой выявления скованности по утрам ($r = 0,59$), ослабления силы сжатия кистей ($r = 0,57$), артрита пястно-фаланговых суставов ($r = 0,58$), артрита проксимальных межфаланговых суставов ($r = 0,57$) и повышенных уровней ЦИК ($r = 0,56$), IgG ($r = 0,51$), РФ ($r = 0,58$) и АЦЦП ($r = 0,57$).

Наблюдается незначительная корреляция между показателем СПАВЛ и частотой обнаружения эрозий костей на R-суставах ($r = 0,33$), костного отека на МРТ суставов ($r = 0,36$) и эрозий костей на МРТ суставов ($r = 0,37$).

Обнаружена высокая корреляция между показателем АГПАВЛ на aIgG и частотой выявления артрита пястно-фаланговых суставов ($r=0,82$), артрита проксимальных межфаланговых суставов ($r=0,88$), РФ ($r=0,94$) и АЦЦП ($r=0,96$) в сыворотке крови, эрозий костей на R суставов ($r=0,92$), костного отека на МРТ суставов ($r=0,93$) и эрозий костей на МРТ суставов ($r=0,91$).

Определена средняя коррелятивная связь показателя АГПАВЛ на aIgG с частотой выявления полиартрита ($r=0,57$), симметричного артрита ($r=0,58$), теста «поперечного сжатия» пястно-фаланговых суставов ($r=0,59$), утренней скованности ($r=0,57$), ослабления силы сжатия кистей ($r=0,51$), повышенных уровней СОЭ ($r=0,58$), СРБ ($r=0,59$), ЦИК ($r=0,53$) и Ig G ($r=0,55$).

3.5 Динамика показателей спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов при различных видах лечения раннего ревматоидного артрита.

У больных ранним РА нами изучена динамика показателей СПАВЛ и АГПАВЛ на aIgG на фоне различных видов терапии. При этом, во всех 4-х группах больных базисную терапию проводили на фоне приема НПВП или ГКС в стандартных дозах. Длительность лечения во всех 4-х группах составила 24 недели.

Результаты динамики показателей СПАВЛ и АГПАВЛ на aIgG и классических клинико-лабораторных признаков болезни на фоне различных видов лечения у больных ранним РА до и после 24-недельного лечения представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Динамика показателей СПАВЛ и АГПАВЛ при различных видах лечения у больных ранним РА

Показатель	Больные ранним РА			
	1-ая группа (n=22)	2-ая группа (n=56)	3-ая группа (n=38)	4-ая группа (n=18)
Выраженность боли в суставах (по ВАШ в мм)	51,8±11,1 28,2±6,7 p>0,05	52,5±10,9 29,4±6,1 p>0,05	54,7±12,8 16,4±6,3** p<0,01	55,3±12,6 10,9±7,1*** p<0,001
Число болезненных суставов	16,9±4,2 8,4±2,8 p>0,05	16,4±4,4 7,6±2,7 p>0,05	18,1±4,6 5,1±2,9* p<0,05	18,6±4,9 2,1±3,2** p<0,01
Число припухших суставов	11,8±3,9 4,2±2,7 p>0,05	12,2±3,7 3,7±2,9 p>0,05	13,0±3,9 1,5±3,3* p<0,05	13,6±4,0 0,6±2,9** p<0,01
Длительность утренней скованности в мин	99,3±15,5 69,6±15,6 p>0,05	101,9±16,1 67,2±15,9 p>0,05	105,5±16,4 56,1±17,1* p<0,05	106,1±15,2 51,0±15,5** p<0,01
СОЭ	35,5±8,1 18,2±6,3 p>0,05	36,1±9,4 16,1±6,2 p>0,05	38,2±10,5 10,1±6,4* p<0,05	38,8±8,4 8,4±5,1*** p<0,001
СРБ, мг/мл	22,3±5,8 11,3±2,1 p>0,05	22,9±5,6 12,3±2,4 p>0,05	24,1±6,1 8,1±2,8* p<0,05	24,8±6,3 5,4±3,1** t=2,72
РФ, МЕ/мл	71,7±17,6	73,5±18,3	74,9±17,9	74,8±18,3

	35,7±15,6 p>0,05	31,8±14,9 p>0,05	19,6±14,7* p<0,05	7,8±15,2** p<0,01
АЦЦП, Ед/мл	31,9±8,1 15,8±5,8 p>0,05	36,4±8,8 16,5±5,9 p>0,05	40,1±9,3 12,7±6,7* p<0,05	41,8±9,6 7,4±6,9** p<0,01
DAS28	6,3±1,5 3,6±1,1 p>0,05	6,5±1,4 3,4±0,9 t=1,88	6,8±1,3 3,0±0,9* p<0,05	6,9±1,4 2,5±0,8** p<0,01
СПАВЛ, в усл.ед.	152,1±9,6 130,8±7,9 p>0,05	161,4±10,1 135,2±8,7 p>0,05	169,7±10,9 131,8±9,9* p<0,05	174,1±11,5 120,1±10,1*** p<0,001
АГПАВЛ на aIgG, в усл.ед.	172,9±10,5 153,3±9,8 p>0,05	183,5±11,2 155,9±9,5 p>0,05	189,6±13,1 148,1±9,9* p<0,05	191,2±14,9 123,4±11,7*** p<0,001

*Примечание: в числителе показатели до лечения, а в знаменателе – после лечения;
* достоверно по отношению к показателям до лечения (* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001).*

Как показано в указанной таблице 3.4, к концу 2 месячного лечения было снижение выраженности суставной боли (по ВАШ в мм) во всех 4-х группах больных ранним РА: в 1-й группе с 51,8±11,1 до 28,2±6,7 (в виде тенденции, p>0,05), во 2-й группе с 52,9±10,9 до 29,4±6,1 (в виде тенденции, p>0,05), в 3-й группе с 54,7±12,8 до 16,4±6,3 (достоверно, p<0,01) и в 4-й группе с 55,3±12,6 до 10,9±7,1 (достоверно, p<0,001).

Число болезненных суставов к концу 24-недельного лечения во всех 4-х группах больных ранним РА уменьшилось: в 1-й группе с 16,9±4,2 до 8,4±2,8 (в виде тенденции, p>0,05), во 2-й группе с 16,4±4,4 до 7,6±2,7 (в виде тенденции, p>0,05), в 3-й группе с 18,1±4,6 до 5,1±2,9 (достоверно, p<0,05) и в 4-й группе с 18,6±4,9 до 2,1±3,2 (достоверно, p<0,01).

В конце 24-недельного лечения во всех 4-х группах больных ранним РА отмечено снижение числа припухших суставов: в 1-й группе с 11,8±3,9 до 4,2±2,7 (в виде тенденции, p>0,05), во 2-й группе с 12,2±3,7 до 3,7±2,9 (в виде тенденции, p>0,05), в 3-й группе с 13,0±3,9 до 1,5±3,3 (достоверно, p<0,05) и в 4-й группе с 13,6±4,0 до 0,6±2,9 (достоверно, p<0,01).

Длительность утренней скованности в мин во всех 4-х группах больных ранним РА к концу 24-недельного лечения уменьшилась: в 1-й группе с 99,3±15,5 до 69,6±15,6 (в виде тенденции, p>0,05), во 2-й группе с 101,9±16,1 до 67,2±15,9 (в виде тенденции, p>0,05), в 3-й группе с 105,5±16,4 до 56,1±17,1 (достоверно, p<0,05) и в 4-й группе с 106,1±15,2 до 51,0±15,5 (достоверно, p<0,01).

У всех 4-х групп больных ранним РА в конце 24-недельного лечения отмечено снижение СОЭ в мм/ч: в 1-й группе с 35,5±8,1 до 18,2±6,3 (в виде тенденции, p>0,05), во 2-й группе с 36,1±9,4 до 16,1±6,2 (в виде тенденции, p>0,05), в 3-й группе с 38,2±10,5 до 10,1±6,4 (достоверно, p<0,05) и в 4-й группе с 38,8±8,4 до 8,4±5,1 (достоверно, p<0,001).

СРБ в мг/мл во всех 4-х группах больных ранним РА к концу 24-недельного лечения снизился: в 1-й группе с $22,3 \pm 5,8$ до $11,2 \pm 2,1$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), во 2-й группе с $22,9 \pm 5,6$ до $12,3 \pm 2,4$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), в 3-й группе с $24,1 \pm 6,1$ до $8,1 \pm 2,8$ (достоверно, $p < 0,05$) и в 4-й группе с $24,8 \pm 6,3$ до $5,4 \pm 3,1$ (достоверно, $p < 0,01$).

Во всех 4-х группах больных ранним РА к концу 24-недельного лечения уменьшилось значение РФ в МЕ/мл: в 1-й группе с $71,7 \pm 17,6$ до $35,7 \pm 15,6$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), во 2-й группе с $73,5 \pm 18,3$ до $31,8 \pm 14,9$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), в 3-й группе с $74,9 \pm 17,9$ до $19,6 \pm 14,7$ (достоверно, $p < 0,05$) и в 4-й группе с $74,8 \pm 18,3$ до $7,8 \pm 15,2$ (достоверно, $p < 0,01$).

К концу 24-недельного лечения во всех 4-х группах больных ранним РА произошло снижение уровня АЦЦП в ЕД/мл: в 1-й группе с $31,9 \pm 8,1$ до $15,8 \pm 5,8$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), во 2-й группе с $36,4 \pm 8,8$ до $16,5 \pm 5,9$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), в 3-й группе с $40,1 \pm 9,3$ до $12,7 \pm 6,7$ (достоверно, $p < 0,05$) и в 4-й группе с $41,8 \pm 9,6$ до $7,4 \pm 6,9$ (достоверно, $p < 0,01$).

У больных ранним РА 4-х групп к концу 24-недельного лечения отмечено снижение показателей DAS28: в 1-й группе с $6,3 \pm 1,5$ до $3,6 \pm 1,1$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), во 2-й группе с $6,5 \pm 1,4$ до $3,4 \pm 0,9$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), в 3-й группе с $6,8 \pm 1,3$ до $3,0 \pm 0,9$ (достоверно, $p < 0,05$) и в 4-й группе с $6,9 \pm 1,4$ до $2,5 \pm 0,8$ (достоверно, $p < 0,01$).

К концу 24-недельного лечения во всех 4-х группах больных ранним РА обнаружено снижение показателей СПАВЛ в усл.ед.: в 1-й группе с $152,1 \pm 9,6$ до $130,8 \pm 7,9$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), во 2-й группе с $161,4 \pm 10,1$ до $135,2 \pm 8,7$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), в 3-й группе с $169,7 \pm 10,9$ до $131,8 \pm 9,9$ (достоверно, $p < 0,05$) и в 4-й группе с $174,1 \pm 11,5$ до $120,1 \pm 10,1$ (достоверно, $p < 0,001$).

В конце 24-недельного лечения во всех 4-х группах больных ранним РА обнаружено, также, снижение показателей АГПАВЛ на aIgG в усл.ед.: в 1-й группе с $172,9 \pm 10,5$ до $153,3 \pm 9,8$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), во 2-й группе с $183,5 \pm 11,2$ до $155,9 \pm 9,5$ (в виде тенденции, $p > 0,05$), в 3-й группе с $189,6 \pm 13,1$ до $148,1 \pm 9,9$ (достоверно, $p < 0,05$) и в 4-й группе с $191,2 \pm 14,9$ до $123,4 \pm 11,7$ (достоверно, $p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. При раннем ревматоидном артрите уровень и частота положительного результата антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов на aIgG значительно выше, чем у больных с реактивным артритом, внеаксиальной формой раннего анкилозирующего спондилита и остеоартритом со вторичным синовитом.

2. Уровень спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов у лиц с ранним ревматоидным артритом выше нормы обнаружен в 82,3%

случаев, возрастал по мере роста активности болезни и был выше по сравнению с развернутой стадией ревматоидного артрита.

3. Показатели активности В-лимфоцитов на aIgG в раннем ревматоидном артрите коррелируют с типичными клиническими и лабораторными характеристиками заболевания: чем выше уровень спонтанной и антигенспецифической пролиферации В-лимфоцитов на aIgG, тем более выражены клинические и лабораторные симптомы болезни.

4. У пациентов с ранним ревматоидным артритом наблюдалось снижение уровня спонтанной и антигенспецифической пролиферации В-лимфоцитов на aIgG в результате лечения базисными противовоспалительными препаратами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Определение показателя антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов на aIgG может быть использовано для диагностики раннего ревматоидного артрита, в том числе варианта болезни с минимальной степенью активности, а также для дифференциальной диагностики раннего ревматоидного артрита с реактивным артритом, внеаксиальной формой анкилозирующего спондилита и остеоартрита с сопутствующим синовитом.

2. Рекомендуется определение уровня спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите для выявления наличия и оценки степени воспалительной активности заболевания.

3. У пациентов с ранним ревматоидным артритом уровень спонтанной и антигенспецифической пролиферации В-лимфоцитов на aIgG может служить инструментом для мониторинга эффективности базисной противовоспалительной терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Спонтанная иммуноглобулин синтезирующая активность В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях [Текст] / [А. Т. Мамасаидов, К. Т. Аширов, Г. М. Мамасаидова и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 527-530. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21014599>

2. Эшбаева, Ч. А. Частота встречаемости патогенетическое и клиническое значение ревматоидного фактора при раннем ревматоидном артрите [Текст] / Ч. А. Эшбаева, А. Т. Мамасаидов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2010 – Т. XVI. - С. 189-191.

3. **Эшбаева, Ч. А.** Антигенспецифическая В-клеточная активация при раннем ревматоидном артрите [Текст] / Ч. А. Эшбаева // Медицинские кадры XXI века. – 2011. – № 2. – С. 44-47.
4. Опыт применения лорноксикама (ксефокам) при лечении ревматоидного артрита [Текст] / [К. Ш. Сакибаев, Ч. А. Эшбаева, Ч. Ш. Омаралиева и др.] // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2014. – Т. XX, № 4. – С. 254-256.
5. **Эшбаева, Ч. А.** Ранний ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и иммунологические аспекты диагностики [Текст] / Ч. А. Эшбаева // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2014. – Т. XX, № 4. – С. 351-353 (в помощь практ. врачу).
6. О патогенетическом и клиническом значении антигенспецифической В-клеточной активации при раннем ревматоидном артрите [Текст] / [А. Т. Мамасаидов, Р. К. Калматов, Ч. А. Эшбаева] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2018. – № 10. – С. 79-82. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36403676>
7. **Эшбаева, Ч. А.** Клинические признаки спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите [Текст] / Ч. А. Эшбаева // Вестник Ошского государственного университета. – 2017. – № 1. – С. 226-229. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28990004>
8. Изучение роли и значения антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при раннем ревматоидном артрите [Текст] / [А. Т. Мамасаидов, Ч. А. Эшбаева, К. Ш. Сакибаев и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7. № 12. – С. 116-121. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47469537>
9. **Эшбаева, Ч. А.** Спонтанная иммуноглобулин синтезирующая активность В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите. [Текст] / Ч. А. Эшбаева // Вестник Ошского государственного университета. – 2015. – № 3. – С. 79-82. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30483145>
10. Оценка фармакотерапии ревматоидного артрита у пожилых в реальной клинической практике на Юге Кыргызстана [Текст] / [А. К. Жанбаева, А. С. Жанбаев, Ж. Б. Иметова и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 6. – С. 374-380. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48711598>
11. **Эшбаева, Ч. А.** К оценке спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите [Текст] / [Ч. А. Эшбаева, А. Т. Мамасаидов, Г. М. Мамасаидова] // «Интеграция теории, образования и науки с прикладной медициной»: Сб. научн. трудов. 2 часть. – Ош, 2023. – С. 290-294. <https://elibrary.ru/item.asp?id=50198519>

Эшбаева Чынара Абдасбековнанын «Эрте ревматоиддик артриттин клиникасында жана дарылап-дабалоодо В-лимфоциттердин спонтандык жана антигенспецификалык пролиферативдик активдүүлүгү» деген темадагы 14.01.22 – ревматология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын алуу үчүн диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги: эрте ревматоиддик артрит, эрте ревматоиддик артритте (РА) В-лимфоциттердин спонтандык жана антигенспецификалык пролиферативдик активдүүлүгү (ВЛСПА жана ВЛАГПА).

Изилдөө максаты: дарт атын коюуну, дифференциалдык дарт атын коюуну өркүндөтүү жана эрте ревматоиддик артритте (РА) В-лимфоциттердин спонтандык жана антигенспецификалык пролиферативдик активдүүлүгүн изилдөө негизинде дарылоо натыйжалуулугун көзөмөлдөө.

Изилдөө объектиси: эрте ревматоиддик артрит менен ооруган бейтаптар.

Изилдөө предмети: эрте ревматоиддик артриттин өрчүшүн клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрүн изилдөө, эрте ревматоиддик артритте (РА) В-лимфоциттердин спонтандык жана антигенспецификалык пролиферативдик активдүүлүгүн баалоо.

Изилдөө ыкмалары: клиникалык, лабораториялык, иммунологиялык, статистикалык изилдөөлөр.

Алынган изилдөө натыйжалары жана алардын илимий жаңылыгы. Эрте РА менен ооругандарда В-лимфоциттеринин антигенспецификалык пролиферативдик активдүүлүк (ВЛАГПА) деңгээли остеоартрит (ОА) экинчилик синовит, реактивдүү артрит (РеА) жана эрте анкилоздук спондилит (АС) экстрааксиалдык формасы менен ооругандарга караганда кыйла жогору экени аныкталды.

Эрте РА менен ооругандарда, РФ жана ЦЦПА табылганга караганда, ВЛАГПА аныкталуусу көбүнчө оң натыйжа берет. Эрте РА ВЛАГПАнын дарт табуу мааниси РФ жана ЦЦПАга караганда жогору болууда.

Эрте РАда В-лимфоциттердин спонтандуу пролиферативдик активдүүлүк (ВЛСПА) көрсөткүчү ОА экинчилик синовит, РеА жана эрте АС экстра-аксиалдык түрүнө караганда кыйла жогору болушу көрсөтүлдү.

Эрте РАда ВЛСПА жана ВЛАГПА көрсөткүчтөрү, оорунун сезгенүү активдүүлүк көрсөткүчтөрүнүн жалпы кабыл алынган деңгээлдери менен корреляцияланды.

Эрте РА бейтаптарында ВЛСПА жана ВЛАГПА көрсөткүч динамикасы дарылоо натыйжасына көз каранды болгон: терапиянын клиникалык таасири канчалык эффективдүү болсо, бул көрсөткүчтөрдүн динамикасы даана байкалган.

Колдонууга сунуштар: клиника-лабораториялык жана иммунологиялык изилдөөлөр комплексинин негизинде, эрте РА дарт табуу, дарылап-дабалоо активдүүлүгүн жана натыйжалуулугун аныктоо боюнча сунуштар илимий жактан негизделген жана практикалык саламаттык сактоого киргизилген.

Колдонуу чөйрөсү: терапия (ички оорулар), ревматология, иммунология, саламаттыкты сактоонун экинчи жана үчүнчү деңгээли.

РЕЗЮМЕ

диссертации Эшбаевой Чынары Абдасбековны на тему «Спонтанная и антигенспецифическая пролиферативная активность В-лимфоцитов в клинике и лечении раннего ревматоидного артрита» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, спонтанная и антигенспецифическая пролиферативная активность В-лимфоцитов (СПАВЛ и АГПАВЛ) при раннем РА.

Цель исследования: усовершенствование диагностики, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения раннего ревматоидного артрита на основе исследования спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов.

Объект исследования: больные ранним ревматоидным артритом.

Предмет исследования: изучение клинико-лабораторных особенностей течения раннего ревматоидного артрита, оценка спонтанной и антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов при раннем РА.

Методы исследования: клинические, лабораторные, иммунологические, статистические.

Полученные результаты исследования и их научная новизна. Обнаружено, что у больных ранним ревматоидным артритом уровень антигенспецифической пролиферативной активности В-лимфоцитов (АГПАВЛ) достоверно выше, чем у больных остеоартритом со вторичным синовитом, с реактивным артритом и внеаксиальной формой раннего анкилозирующего спондилита. У больных ранним ревматоидным артритом положительный результат АГПАВЛ выявлен гораздо чаще, чем обнаружение ревматоидного фактора и антитела к циркулирующим цитруллинированным пептидам, т.е. при раннем ревматоидном артрите диагностическое значение АГПАВЛ было выше, чем ревматоидный фактор и АЦЦП. Показано, что при раннем ревматоидном артрите показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов (СПАВЛ) значительно больше, чем при остеоартрозе со вторичным синовитом, реактивным ревматоидным артритом и внеаксиальной форме раннего анкилозирующего спондилита. При раннем ревматоидном артрите показатели СПАВЛ и АГПАВЛ коррелировали с уровнями общепринятых показателей воспалительной активности болезни. У пациентов ранним ревматоидным артритом, динамика показателей СПАВЛ и АГПАВЛ зависела от результатов лечения: чем был выражен клинический эффект терапии, тем была выраженной динамика этих показателей.

Рекомендации по применению: на основании комплекса клинических, лабораторных и иммунологических исследований, научно обоснованны и внедрены в практическое здравоохранение рекомендации по диагностике, определению активности и эффективности лечения раннего ревматоидного артрита.

Область применения: терапия (внутренние болезни), ревматология, иммунология, вторичный и третичный уровни здравоохранения.

RESUME

of the dissertation of Eshbaeva Chynara Abdasbekovna on the topic «Spontaneous and antigen-specific proliferative activity of B lymphocytes in the clinic and treatment of early rheumatoid arthritis» for the degree of Candidate of medical Sciences in the specialty 14.01.22 – rheumatology

Key words: early rheumatoid arthritis, spontaneous and antigen-specific proliferative activity of B lymphocytes (SPABL and AGPABL) in early RA.

The aim of the study: is to improve the diagnosis, differential diagnosis and control of the effectiveness of early RA treatment based on the study of spontaneous and antigen-specific proliferative activity of B lymphocytes.

The object of the study: patients with early rheumatoid arthritis.

Subject of research: study of clinical and laboratory features of the course of early rheumatoid arthritis, assessment of spontaneous and antigen-specific proliferative activity of B lymphocytes in early RA.

Research methods: clinical, laboratory, immunological, statistical examinations.

The obtained research results and their scientific novelty. It was found that in patients with early RA, the level of antigen-specific proliferative activity of B lymphocytes (AGPABL) was significantly higher than in patients with osteoarthritis (OA) with secondary synovitis, reactive arthritis (ReA) and the non-axial form of early ankylosing spondylitis (AS).

In patients with early RA, a positive result of AGPABL was detected much more often than the detection of RF and ACCP. That is, in early RA, the diagnostic value of AGPABL was higher than RF and ACCP.

It has been shown that in early RA, the index of spontaneous proliferative activity of B lymphocytes (SPABL) is significantly higher than in OA with reactive synovitis, in ReA and peripheral form of early AS.

In early RA, the indicators of SPABL and AGPABL correlated with the levels of generally accepted indicators of inflammatory activity of the disease. In patients with early RA, the dynamics of SPABL and AGPABL indicators depended on the results of treatment: the more pronounced the clinical and laboratory effect of therapy, the more pronounced the dynamics of these indicators.

Recommendations: based on a complex of clinical, laboratory and immunological studies, recommendations for the diagnosis, determination of the activity and effectiveness of treatment of early RA are scientifically substantiated and implemented in practical healthcare.

Scope of application: therapy (internal diseases), rheumatology, immunology, secondary and tertiary of healthcare.

Тираж 50 экз. Бумага офсетная.
Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 1,5 п. л.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92