

УДК: 616.72-002.772.-008.8.-615.252.453.-015.24

ХАРАКТЕР ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади. Ревматоид артритли (РА) беморларнинг синовиял суюқлигидаги (СС) глюкокортикоидларга сезгирликнинг хусусиятини касалликнинг серологик варианты ва босқичига қараб ўрганиш эди.

Материаллар ва усуллари. РА беморларида СС 31 намунасини ўрганиш (улардан 4 нафари эркалар) ўтказилди. 27 бемор серопозитив, қолганлари серонегатив эди. 10 беморда касалликнинг дастлабки босқичи 1 ойдан 2 йилгача бўлган, ўртача давомийлиги $1,25 \pm 0,31$ йил, 11 беморда касалликнинг кеч босқичи бўлган: ўртача давомийлиги $7,57 \pm 1,26$ йил (2 йилдан 30 йилгача). Олти та тизимли глюкокортикоидларга сезгирлик бир вақтнинг ўзида ССда аниқланди: преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон асл техника ёрдамида. Техниканинг принципи периферик қон лимфоцитларининг глюкокортикоидларга сезгирлигига асосланган. Сезувчанлик хусусиятига қараб, жуда паст, паст, ўрта, юқори ва жуда юқори сезувчанлик қайд этилди.

Натижалар. ГКСга сезгирлик табиатидаги аниқланган фарқлар шуни кўрсатадики, глюкокортикоид сезгирлик рецепторларининг қисман блока-даси касалликнинг кеч босқичида содир бўлади.

Хулосалар: 1. Серонегатив вариантли беморларда бетаметазон, дексаметазон, преднизолон, триамцинолон ва гидрокортизонга жуда сезгир бўлган беморларнинг серопозитив вариантыга нисбатан кўпайиши кузатишмоқда.

2. Бетаметазон, преднизолон, триамцинолон ва гидрокортизонга жуда сезгир бўлган эрта босқичда кечга нисбатан, аксинча, кеч босқичда дексаметазонга нисбатан эрта босқичда ўсиши кузатилади.

Калим сўзлар: ревматоид артрит, синовиял суюқлик, глюкокортикоидлар.

В настоящее время проблема глюкокортикоидорезистентности при РА имеет большое значение. Несмотря на все достижения фармакологии, проблема трудно(не)контролируемого РА остается на повестке дня. Согласно данным EULAR, до 28% пациентов РА трудно или вообще не поддаются лечению [3,4,5]. В эту же статистику входит и ревматоидный синовит, который в целом ряде случаев удается купировать лишь синовэктомией поражённого сустава, после которой функции сустава остаются нарушенными, и полностью не восстанавливаются.

SUMMARY

The aim of the study was to study the nature of sensitivity to glucocorticoids in the synovial fluid (SF) of patients with rheumatoid arthritis (RA), depending on the serological variant and stage of the disease.

Materials and methods. A study of 31 samples of SF in RA patients (4 of them men) was conducted. 27 patients were seropositive, and the rest were seronegative. 10 patients had an early stage of the disease from 1 month to 2 years, the average duration was 1.25 ± 0.31 years, and 11 patients had a late stage of the disease: the average duration was 7.57 ± 1.26 years (from 2 to 30 years). Sensitivity to six systemic glucocorticoids was simultaneously determined in the GC: prednisone, dexamethasone, methylprednisolone, hydrocortisone, triamcinolone, betamethasone using an original technique. The principle of the technique is based on the sensitivity of peripheral blood lymphocytes to glucocorticoids. Depending on the nature of sensitivity, very low, low, medium, high and very high sensitivity are noted.

Results. The revealed differences in the nature of sensitivity to GC indicate that partial blockade of glucocorticoid sensitivity receptors occurs at a late stage of the disease.

Conclusions: 1. There is an increase in the incidence of very highly sensitive to betamethasone, dexamethasone, prednisone, triamcinolone and hydrocortisone in patients with the seronegative variant compared with the seropositive variant of RA.

2. There is an increase in the frequency of occurrence of very highly sensitive to betamethasone, prednisone, triamcinolone and hydrocortisone at an early stage compared with a late one, and vice versa, to dexamethasone at a late stage compared with an early one.

Keywords: rheumatoid arthritis, synovial fluid, glucocorticoids.

Вот почему данная операция вызывает сдержанное отношение даже в среде травматологов-ортопедов, непосредственно-проводящих данные операции. Другой альтернативой данной операцией служит внутрисуставное протезирование, которое в целом ряде случаев оказывается невозможным по целому ряду причин.

Серьёзной проблемой современной ревматологии является проблема рецидивирующего синовита, возникающего при ревматоидном артрите. В настоящее время, частота рецидивирующего синовита,

возникающего при РА, точно не установлена. Это зависит от целого ряда факторов. Во-первых, количество выпота, т.к. при небольших объемах синовиита скопление синовиальной жидкости (СЖ) может быть просмотрено как самим пациентом, так и врачом. Во-вторых, остается проблема лечения рецидивирующего синовиита, т.к. во многих случаях с одной стороны, синовиит может быстро исчезать, что делает невозможным извлечение СЖ для лабораторного исследования, а с другой - во многих случаях, с установленной частотой, несмотря на общее лечение и внутрисуставное введение различных ГКС, сохранение рецидивирующего синовиита. Положение усугубляется тем, что до настоящего времени нет методик определения чувствительности к ГКС в СЖ, и, как следствие – нет данных о характере чувствительности к ГКС в СЖ больных РА в зависимости от серологического варианта и стадии заболевания. Вот почему изучение чувствительности к ГКС в СЖ представляется весьма актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение характера чувствительности к глюкокортикоидам в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом в зависимости от серологического варианта и стадии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование 31 образца СЖ у больных РА (из них 4 мужчин). Средний возраст пациентов на момент выполнения исследования составил $55,21 \pm 3,21$ года, средняя продолжительность заболевания $5,1 \pm 1,1$ года. Диагноз РА устанавливали

согласно критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г и рабочей классификации, предложенной ассоциацией ревматологов России (2003). 27 пациентов были серопозитивными, а остальные серонегативными. У 10 пациентов была ранняя стадия заболевания от 1 мес до 2 лет, средняя продолжительность $1,25 \pm 0,31$ года, и 11 пациентов имели позднюю стадию заболевания: средняя продолжительность $7,57 \pm 1,26$ года (от 2 до 30 лет). Все пациенты имели II-III степень активности заболевания. Верификация диагноза на ранней стадии (особенно при серонегативном варианте) осуществлялась с использованием тестов АЦЦР и АМЦВ в периферической крови. Всем больным при поступлении осуществлялась в асептических условиях пункция поражённых суставов (все коленные), при этом удалялось от 2 до 51 мл СЖ (средний объем $16,8 \pm 2,5$ мл). В СЖ осуществлялось одномоментное определение чувствительности к шести системным глюкокортикоидам: преднизолону, дексаметазону, метилпреднизолону, гидрокортизону, триамцинолону, бетаметазону с помощью оригинальной методики. Принцип методики основан на чувствительности лимфоцитов периферической крови к глюкокортикоидам [1]. В зависимости от характера чувствительности отмечается очень низкая, низкая, средняя, высокая и очень высокая чувствительность. Определение ревматоидного фактора в периферической крови и синовиальной жидкости осуществлялось по общепринятой методике.

Таблица 1

Распределение характера чувствительности к глюкокортикоидам в СЖ больных РА в зависимости от серологического варианта заболевания

серологический вариант РА	препарат характер чувствительности	бетаметазон	метилпреднизолон	дексаметазон	преднизолон	триамцинолон	гидрокортизон
серопозитивный (n=27)	очень высоко чувствительный	15 (55,5)	12 (40,7)	9 (33,3)	9 (33,3)	19 (70,4)	19 (70,4)
	высоко чувствительный	6 (22,2)	1 (3,7)	2 (7,4)	2 (7,4)	4 (14,8)	4 (14,8)
	средне чувствительный					1 (3,7)	
	низко чувствительный	2 (7,4)	3 (11,1)	6 (22,2)	7 (25,9)	3 (11,1)	
	очень низко чувствительный	4 (14,8)	12 (40,7)	10 (37)	9 (33,3)		4 (14,8)
серонегативный (n=4)	очень высоко чувствительный	3 (75)	2 (50)	2 (50)	2 (50)	4 (100)	4 (100)
	высоко чувствительный			1 (25)	1 (25)		
	средне чувствительный		1 (25)	1 (25)			
	низко чувствительный	1 (25)			1 (25)		
	очень низко чувствительный		1 (25)				

Примечание: в скобках приведены значения в %.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программ Excel с использованием U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведено распределение характера чувствительности к глюкокортикоидам в СЖ больных РА в зависимости от серологического варианта заболевания.

Сопоставление распределения данных показало, что при серонегативном варианте РА частота встречаемости для бетаметазона у очень высоко чувствительных в 1,36 раза чаще в сравнении с серопозитивным вариантом. Аналогичным образом характерна ситуация для дексаметазона: для очень высоко чувствительных пациентов серонегативным вариантом частота встречаемости в 1,5 раза чаще в сравнении с серопозитивным вариантом. Схожа ситуация и с

преднизолоном. Здесь следует отметить, что частота встречаемости при низкой чувствительности оказалась сопоставимой при обоих серологических вариантах заболевания. Близкие значения характерны для очень высоко чувствительных пациентов к гидрокортизону и триамцинолону в 1,42 раза у больных серонегативным вариантом в сравнении с серопозитивным.

Приведенные различия обусловлены наличием РФ, влияющего на характер чувствительности к ГКС и вероятно, частично блокирующего ГКС-рецепторы лимфоцитов СЖ, что и обуславливает данные различия.

Далее была изучена различия характера чувствительности в СЖ в зависимости от стадии заболевания. В таблице 2 приведен характер распределения чувствительности в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 2

Распределение характера чувствительности к глюкокортикоидам в СЖ больных РА в зависимости от стадии заболевания

стадия РА	препарат характер чувствительности	бетаметазон	метилпреднизолон	дексаметазон	преднизолон	триамцинолон	гидрокортизон
ранняя стадия (n=10)	очень высоко чувствительный	7 (70%)	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)	9 (90%)	9 (90%)
	высоко чувствительный	2 (20%)				1 (10%)	1 (10%)
	средне чувствительный						
	низко чувствительный		2 (20%)	2 (20%)			
	очень низко чувствительный	1 (10%)	4 (40%)	6 (60%)	6 (60%)		
поздняя стадия (n=21)	очень высоко чувствительный	11 (52,4%)	10 (47,6%)	9 (42,8%)	6 (28,6%)	13 (61,9%)	14 (66,6%)
	высоко чувствительный	6 (28,6%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	4 (19%)	3 (14,3%)
	средне чувствительный					1 (4,8%)	
	низко чувствительный	1 (4,8%)	2 (9,5%)	4 (19%)	8 (38,1%)	3 (14,3%)	
	очень низко чувствительный	3 (14,3%)	8 (38,1%)	5 (23,9%)	4 (19%)		4 (19%)

Примечание: в скобках приведены значения в %.

Сопоставление результатов чувствительности от стадии заболевания показало, что у пациентов очень высоко чувствительных к бетаметазону в 1,33 раза частота встречаемости выше на ранней стадии заболевания. А для дексаметазона, наоборот, частота встречаемости у очень высоко чувствительных в 2,14 раза чаще у больных с поздней стадией заболевания. Для преднизолона, наоборот, частота встречаемости в 1,4 раза для очень высоко чувствительных выше у пациентов на ранней стадии. Для триамцинолона у очень высоко чувствительных в 1,45 раза чаще встречаемости у больных с ранней стадией. Сходные результаты характерны для гидрокортизона – в 1,35 раза чаще у очень высоко чувствительных в сравнении с поздней стадией.

Таким образом, на ранней стадии заболевания отмечается большая степень чувствительности к бетаметазону, преднизолону, триамцинолону и гидрокортизону по сравнению с поздней стадией, и наоборот, к дексаметазону отмечается большая степень чувствительности на поздней стадии заболевания. Эти различия, вероятно обусловлены различиями в химическом составе глюкокортикоидов. С другой стороны, выявленные различия в характере чувствительности к ГКС свидетельствуют о том, что на поздней стадии заболевания происходит частичная блокада глюкокортикоидных рецепторов чувствительности. Механизмы этого явления до конца неясны и могут быть обусловлены различными причинами [5,6]. Однако этот факт следует принимать во внимание

при назначении ГКС при внутрисуставном введении и учитывать серологический вариант и стадию заболевания.

Выводы:

1. Отмечается увеличение частоты встречаемости очень высоко чувствительных к бетаметазону, дексаметазону, преднизолону, триамцинолону и гидрокортизону у больных серонегативным вариантом по сравнению с серопозитивным вариантом РА.

2. Выявляется увеличение частоты встречаемости очень высоко чувствительных к бетаметазону, преднизолону, триамцинолону и гидрокортизону на ранней стадии по сравнению с поздней, и наоборот, к дексаметазону на поздней стадии по сравнению с ранней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арипова Т.У, Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т. Способ определения чувствительности к глюкокортикоидам in vitro. Патент на полезную модель FAP 20220219
2. Fiehn C. Glucocorticoid-free and low-dose glucocorticoid treatment of rheumatoid arthritis// Z.Rheumatol 2021 May;80(4):305-313.doi: 10.1007/s00393-021-00973-w. Epub 2021 Mar 10
3. Macfarlane E, Seibel MJ, Zhou H. Arthritis and the role of endogenous glucocorticoids. Bone Res. 2020 Sep 8;8:33. doi: 10.1038/s41413-020-00112-2. PMID: 32963891; PMCID: PMC7478967.
4. Nagy G, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis // Ann Rheum Dis 2021 ;80:31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
5. Nakai T, Honda N., Soga E., Fukui S. et al. Effect of remission, clinical remission with active serology, and glucocorticoid dosage on the pregnancy outcome of pregnant patients with systemic lupus erythematosus// Arthritis Res Ther 2024 Mar 9;26 (1):63.doi: 10.1186/s13075-024-03298-6.
6. Pongratz G. Glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis -pro // Dtsch Med wochenschr. 2016 Oct; 141(22):1650.doi: 10.1055/s-0042-110983. Epub 2016 Nov 4.

УДК: 616.72.008-076.5-002.772

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ СЕРОНЕГАТИВНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Суяров А.А., Киреев В.В., Хатамов Х.М., Абдурахимов И.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: ревматоид артритнинг (РА) серонегатив ва-риантда синовиал суюқлигининг (СС) ҳужайравий параметрларини ўрганиш эди.

Материаллар ва усуллари. РАнинг серонегатив варианты бўлган 16 бемор текширилди. Ҳужайра таркиби ССда эритроцитлар, лейкоцитлар, лимфоцитлар, моноцитлар, сегментларнинг нисбий ва мутлақ сонини ҳисоблаш билан ўрганилди. Ревматоид фактор (РФ) ССда ва қонда аниқланди.

Натижалар. ССда РФ йўқлигида Лвнинг деярли барча ҳужайра элементлари (лимфоцитлар бундан мустасно) сонининг кўпайиши кузатилади.

Хулоса: серонегатив РА билан оғриган беморларда ССда РФ бўлмаса, эозинофилларнинг сезиларли ўсиши аниқланди ва ССда РФ бўлган беморларга нисбатан барча ҳужайра элементларни (лимфоцитлардан ташқари) кўпайтириши тенденцияси аниқланди.

Калим сўзлар: ревматоид артрит, синовиал суюқлик, ҳужайра пара-метрлари, ревматоид фактор.

SUMMARY

The aim of the study was to study the cellular parameters of synovial fluid (SF) in the seronegative variant of rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 16 patients with seronegative variant of RA were examined. The cellular composition was studied in the SF with the calculation of the relative and absolute number of erythrocytes, leukocytes, lymphocytes, monocytes, segmentonuclear, rod-shaped, eosinophils. The RF was determined in SF and blood.

Results. there is an increase in the number of almost all cellular elements of the SF (with the exception of lymphocytes) in the absence of RF in the SF.

Conclusion: in patients with seronegative RA, in the absence of RF in the SF, a significant increase in eosinophils is detected and a tendency to increase all cellular elements (except lymphocytes) is revealed in comparison with patients with RF in the SF.

Keywords: rheumatoid arthritis, synovial fluid, cellular parameters, rheumatoid factor.