



О.В. Синяченко, М.В. Єрмолаєва, Т.Ю. Алієва, К.В. Лівенцова,  
С.М. Верзілов, Т.Ю. Синяченко

Донецький національний медичний університет, Лиман

## Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легеневих експіратах хворих на ревматоїдний артрит

**Мета роботи** — встановити клініко-патогенетичну роль молекул середньої маси різних фракцій (амінопептидної — АФ, пептидної — РФ, нуклеотидної — НФ, хроматофорної — СФ) у конденсаті повітря, що видихується (КПВ), при пневмонії у хворих на ревматоїдний артрит (РА), їхній зв'язок з параметрами респіраторного вологовиділення, спірографії і тиску в легеневій артерії.

**Матеріали та методи.** КПВ (легеневий експірат) вивчали у 31 хворого на РА (середній вік 46 років, співвідношення чоловіків і жінок 1 : 2), серед яких помірний та високий ступінь активності захворювання встановлено в 67,7 % випадків, III і IV стадії — у 54,8 %, позасуглобову форму хвороби — в 61,3 %, системний остеопороз — у 83,9 %, серопозитивність за ревматоїдним фактором — у 80,7 %, за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду — у 77,4 %. Для вивчення молекул середньої маси в експіратах і сироватці крові застосовували скринінговий метод з осадженням білків трихлороцтовою кислотою та визначенням спектрів поглинання світла кислоторозчинною фракцією.

**Результати та обговорення.** Інтерстиціальний пневмоніт діагностовано у 51,6 % від кількості хворих на РА, який супроводжувався фіброзуючим альвеолітом у 18,8 % випадків, ревматоїдними вузлами в легенях — у 12,5 %, облітеруючим бронхіолітом — у 6,3 %, зі співвідношенням рестриктивного, змішаного й обструктивного типів порушень функції зовнішнього дихання 6 : 2 : 1. При цьому захворювання перебігало з достовірним підвищенням показників АФ у 74,2 % хворих і співвідношення «КПВ/кров» (e/b) рівня РР у 77,4 % на тлі зменшення АФ<sub>e/b</sub> (у 71,0 %), NF<sub>e/b</sub> (у 54,8 %), CF<sub>e/b</sub> (у 74,2 %) та співвідношення поверхневого натягу, зумовленого високо- й низькомолекулярними речовинами, у 83,9 %, а склад експіратів був тісно взаємопов'язаним зі станом гемодинаміки малого кола кровообігу та бронхопрохідності, залежав від швидкості й об'єму респіраторного вологовиділення, тривалого використання в комплексному лікуванні хворих імунодепресанта цитотоксичної дії, антагоніста фолієвої кислоти метотрексату.

**Висновки.** Характер респіраторного виведення молекул середньої маси різних фракцій визначає патогенез пневмопатії у хворих на РА, що залежить від клінічних, рентгенологічних й сонографічних ознак захворювання, а вивчення КПВ може бути використано для прогнозування перебігу патологічного процесу та контролю за ефективністю лікувальних заходів.

### Ключові слова

Артрит ревматоїдний, пневмопатія, патогенез, легеневий експірат, молекули середньої маси.

Епідеміологічні дослідження показали, що поширеність ревматоїдного артриту (РА) серед населення земної кулі становить близько 1 % [5, 6, 21], а серед окремих популяцій людей сягає 5–7 % [15, 19]. Є відомості, що такі дані

поширеності занижені, оскільки не враховують ранні форми РА [13].

До найчастіших вісцеральних виявів РА належить специфічна патологія легень, причому в кожного четвертого хворого вона може виникати до маніфестації суглобового синдрому [4]. Перші ознаки пульмональної патології виявляють при комп'ютерній томографії високої роздільної

здатності вже в самому дебюті РА [2, 9, 16]. Найчастіше захворювання супроводжується інтерстиціальним пневмонітом [5, 7], який характеризується кількома гістопатологічними підтипами [1], часто — тяжким перебігом, що прямо корелює зі ступенем активності суглобового синдрому і багато в чому визначає виживаність хворих [14, 20]. Прогнозонегативним чинником є розвиток ревматоїдного фіброзуючого альвеоліту [8] та облітеруючого бронхіоліту з обструкцією дихальних шляхів [11].

Патогенез ревматоїдної пневмопатії вивчено недостатньо [17]. Несприятливими складовими перебігу РА є накопичення в крові молекул середньої маси (МСМ) [12], які прямо корелюють з показником активності суглобового синдрому [10]. Гіпотетично середньомолекулярні сполуки у хворих на РА можуть брати участь у патогенетичних побудовах пневмоніту, а об'єктом дослідження в цьому контексті є не лише кров, а й конденсат повітря, що видихується (КПВ).

**Мета роботи** — встановити клініко-патогенетичну роль МСМ різних фракцій (амінопептидної — АФ, пептидної — РФ, нуклеотидної — NF, хроматофорної — CF) у КПВ (легеневих експіратах) при пневмоніті у хворих на РА, їхній зв'язок з параметрами респіраторного вологовиділення, спірографії і гемодинаміки в малому колі кровообігу.

### Матеріали та методи

Роботу виконували відповідно до етичних стандартів, викладених у Декларації Гельсінської медичної асамблеї, і пацієнти надали свою інформовану згоду на дослідження, схвалене Комісією з біоетики Донецького національного медичного університету.

Обстежено 31 хворого на РА без супутньої патології віком 19–67 років (у середньому  $(45,5 \pm 1,16)$  року), серед яких співвідношення чоловіків і жінок склало 1 : 2. Тривалість від першої маніфестації захворювання — 2–29 років (у середньому  $(9,8 \pm 1,22)$  року). Серопозитивність РА за ревматоїдним фактором (RF) встановлено у 80,7 % від кількості хворих, а за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (аССР) — у 77,4 %; II–III ступені загальної активності РА констатовано в 67,7 % випадків, а III–IV стадії патологічного процесу — у 54,8 %. Системний остеопороз діагностовано у 83,9 % спостережень.

Індекс активності артриту склав  $(4,8 \pm 0,27)$  у.о., прогресування суглобового синдрому —  $(2,3 \pm 0,58)$  у.о., Лансбурі —  $(153,6 \pm 16,32)$  бала, тяжкості перебігу РА —  $(92,7 \pm 4,69)$  у.о., остеопорозний рентгенологічний Барнетта–Нордіна —

$(39,7 \pm 0,90) \cdot 10^2$  у.о., мінеральної щільності кістки —  $(2,0 \pm 0,16)$  SD; показник RF у сироватці крові становив  $(14,9 \pm 2,35)$  мМО/мл, аССР —  $(26,1 \pm 2,43)$  О/мл, С-реактивного протеїну —  $(15,3 \pm 1,48)$  мг/л, фібриногену —  $(7,9 \pm 0,78)$  г/л.

Усім хворим виконували рентгенологічне дослідження легень, периферичних суглобів, крижово-клубових і хребцевих суглобів (апарат Multix-Compact-Siemens, Німеччина), проводили комп'ютерну пневмотографію (Somatom-Emotion-6-Siemens, Німеччина), ехокардіографію (Acuson-Aspen-Siemens, Німеччина та Envisor-C-Philips, Нідерланди), спірографію (Master-Score-Jaeger, Німеччина), ультразвукове обстеження опорно-рухового апарату (Envisor-Philips, Нідерланди), двоенергетичну рентгеновську остеоденситометрію проксимального відділу стегнової кістки (QDR-4500-Delphi-Hologic, США).

КПВ збирали в ранкові години за допомогою скляних приймачів, занурених у лід, що тоне. Використані пристрої мали резервуари для збирання слини. Після полоскання рота водою хворі в положенні сидячи спокійно дихали через рот протягом 20 хв. Для виключення носового дихання застосовували спеціальні затискачі носа. Визначали швидкість вологовиділення (ШВВ) і його об'єм (ОВВ). У КПВ і сироватці крові спектрофотометрично («СФ46», РФ) досліджували вміст окремих фракцій МСМ за довжини хвилі 238 нм (АФ), 254 нм (РФ), 260 нм (NF) і 280 нм (CF). Підраховували показник усередненої фракції МСМ (IF). Застосовували скринінговий метод, заснований на осадженні білків 10 % розчином трихлороцтової кислоти з подальшим центрифугуванням і визначенням спектрів поглинання світла кислотозрочинною фракцією. За допомогою біоаналізатора Olympus-AU640 (Японія) вивчали в сироватці крові показники RF, С-реактивного протеїну і фібриногену, а з використанням комп'ютерного тензіометра PAT2-Sinterface (Німеччина) досліджували параметри поверхневого натягу (ST) експіратів при «часі життя поверхні», який становив 0,01 с ( $ST_{0,01}$ ) та наближався до нескінченності ( $ST_{\infty}$ ), що відповідно відображав склад низько- й високомолекулярних сполук у КПВ, а також 1 с ( $ST_1$ ) і 100 с ( $ST_{100}$ ), які відображали рівень МСМ. Підраховували індекс інтегрального ступеня тяжкості накопичення в бронхолегеневій системі МСМ (II) за формулою:  $II = IF : [(ST_1) - (ST_{100})]$ . Імуноферментним методом визначали вміст у сироватці крові аССР (рідер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франція). Як контроль лабораторні показники досліджено у 30 практично здорових осіб віком від 18 до 62 років (у середньому  $(36,5 \pm 0,41)$  року), серед яких 11 чоловіків і 19 жінок.

Таблиця. Показники МСМ у легневих експіратах хворих на РА основної групи (з пневмопатією) і групи порівняння (без ураження легень) ( $M \pm SD \pm SE$ )

Показник	Група хворих		Відмінності груп	
	Основна (n = 16)	Порівняння (n = 15)	t	p
AF, О/л	537,1 ± 28,56 ± 7,65	518,5 ± 21,66 ± 5,26	2,74	0,010
PF, О/л	79,9 ± 11,71 ± 3,13	73,5 ± 11,99 ± 2,91	1,51	0,142
NF, О/л	41,6 ± 11,12 ± 2,97	38,7 ± 11,09 ± 2,69	0,75	0,461
CF, О/л	13,5 ± 8,66 ± 2,32	12,7 ± 8,86 ± 2,15	0,27	0,790
IF, О/л	166,3 ± 13,31 ± 3,56	160,8 ± 14,08 ± 3,41	1,11	0,276
AF <sub>e/b</sub> , %	61,4 ± 11,26 ± 3,01	61,0 ± 9,69 ± 2,35	0,10	0,919
PF <sub>e/b</sub> , %	30,3 ± 10,58 ± 2,83	27,4 ± 6,63 ± 1,61	0,94	0,356
NF <sub>e/b</sub> , %	19,3 ± 6,52 ± 1,74	11,0 ± 4,42 ± 1,07	4,23	< 0,001
CF <sub>e/b</sub> , %	5,7 ± 3,63 ± 0,97	2,7 ± 1,92 ± 0,47	2,91	0,007
ST <sub>z/0,01</sub> , %	79,3 ± 9,97 ± 2,66	67,7 ± 15,34 ± 3,72	2,44	0,021
II, у.о.	14,6 ± 3,11 ± 0,83	15,6 ± 2,68 ± 0,65	0,91	0,369
II <sub>e/b</sub> , %	39,4 ± 8,86 ± 2,15	34,0 ± 5,71 ± 1,38	2,07	0,048

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено шляхом комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) й багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel і Statistica-Stat-Soft, США). Оцінювали середні значення (M), їхні стандартні похибки (SE) та відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона (r) і непараметричної Кендалла (τ), критерії дисперсії (D), однорідності дисперсії Брауна—Форсайта (BF), Вілкоксона—Рао (WR) і відмінностей Стюдента (t), а також достовірність статистичних показників (p). Підраховували ступінь прогнозування пропонованого результату моделі (PPV).

### Результати та обговорення

Показники AF в експіратах хворих на РА склали (523,7 ± 4,96) О/л, PF — (76,4 ± 2,18) О/л, NF — (40,0 ± 1,98) О/л, CF — (13,0 ± 1,55) О/л, IF — (163,3 ± 2,48) О/л, AF<sub>e/b</sub> — (61,2 ± 1,84) %, PF<sub>e/b</sub> — (28,7 ± 1,55) %, NF<sub>e/b</sub> — (14,7 ± 1,23) %, CF<sub>e/b</sub> — (4,0 ± 0,57) %, ST<sub>z/0,01</sub> — (72,9 ± 2,56) %, II — (15,0 ± 0,52) у.о., II<sub>e/b</sub> — (36,4 ± 1,38) %. Порівняно зі здоровими людьми контрольної групи виявлено вірогідне підвищення рівнів PF<sub>e/b</sub> на 78,3 % (t = 7,24; p < 0,001), AF — на 8,2 % (t = 6,64; p < 0,001), IF — на 6,7 % (t = 3,83; p < 0,001), при зменшенні параметрів AF<sub>e/b</sub> на 11,9 % (t = 4,14; p < 0,001), II<sub>e/b</sub> — на 14,1 % (t = 4,11; p < 0,001), ST<sub>z/0,01</sub> — на 17,6 % (t = 5,96; p < 0,001), NF<sub>e/b</sub> — на 18,8 % (t = 2,40; p = 0,020), CF<sub>e/b</sub> — на 25,9 % (t = 2,09; p = 0,041), що (< M ± SD > здорових людей) відповідно встановлено у 77,4; 74,2; 48,4; 71,0; 74,2; 83,9; 54,8 і 74,2 % від кількості хворих.

Ревматоїдний інтерстиціальний пневмоніт діагностовано у 16 (51,6 %) хворих (основна група), при цьому фіброзуючий альвеоліт мав місце в 3 випадках, ревматоїдні вузли і синдром Коліне—Каплана — у 2, облітеруючий бронхіоліт — в 1. Екссудативний плеврит встановлено у 4 хворих, легеневу гіпертензію — у 12. Співвідношення рестриктивного, змішаного й обструктивного типів порушень функції зовнішнього дихання склало 6 : 2 : 1.

Систолічний тиск у легеневій артерії серед усіх пацієнтів, які страждають на РА, був (25,4 ± 1,24) мм рт. ст., діастолічний — (7,3 ± 0,59) мм рт. ст., легеневий судинний опір — (275,0 ± 31,70) дин·с·см<sup>-5</sup>, кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка — (2,7 ± 0,11) см, резерв вдиху — (1,9 ± 0,18) л, резерв видиху — (1,0 ± 0,12) л, хвилинний об'єм дихання — (11,8 ± 0,62) л/хв, форсована життєва ємність легень — (3,4 ± 0,23) л, співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до життєвої ємності легень — (79,6 ± 1,80) %, ШВВ — (13,6 ± 1,22) мл/год, ОВВ — (2,6 ± 0,21) мл/л.

За даними багатофакторного аналізу Вілкоксона—Рао, на інтегральні показники КПВ впливають рівні середнього тиску в легеневій артерії (WR = 3,89; p = 0,032), легеневого судинного опору (WR = 6,74; p < 0,001) і стан бронхопрохідності (WR = 7,37; p < 0,001). Порівняно з хворими на РА без легеневої патології ревматоїдний пневмоніт супроводжувався достовірним підвищенням показника CF<sub>e/b</sub> в 2,1 разу, NF<sub>e/b</sub> — на 75,5 %, ST<sub>z/0,01</sub> — на 17,1 %, II<sub>e/b</sub> — на 15,9 % і AF — на 4,8 % (таблиця, рис. 1).

Автори виділили ті показники експіратів, які у хворих на РА одночасно мали вірогідні дис-

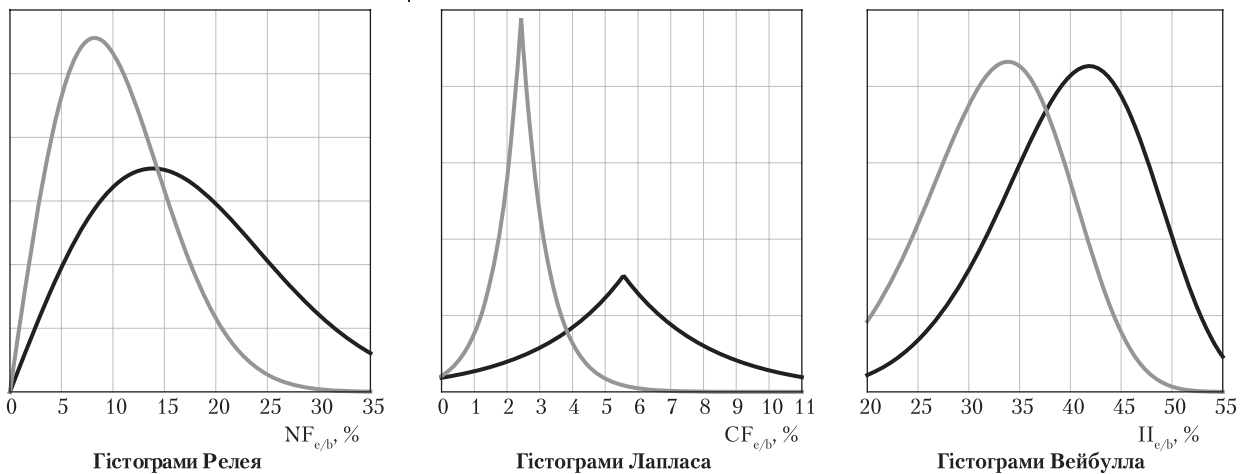


Рис. 1. Гістограми показників МСМ у хворих на РА з патологією легень (чорні криві) і без пневмоніту (сірі криві)

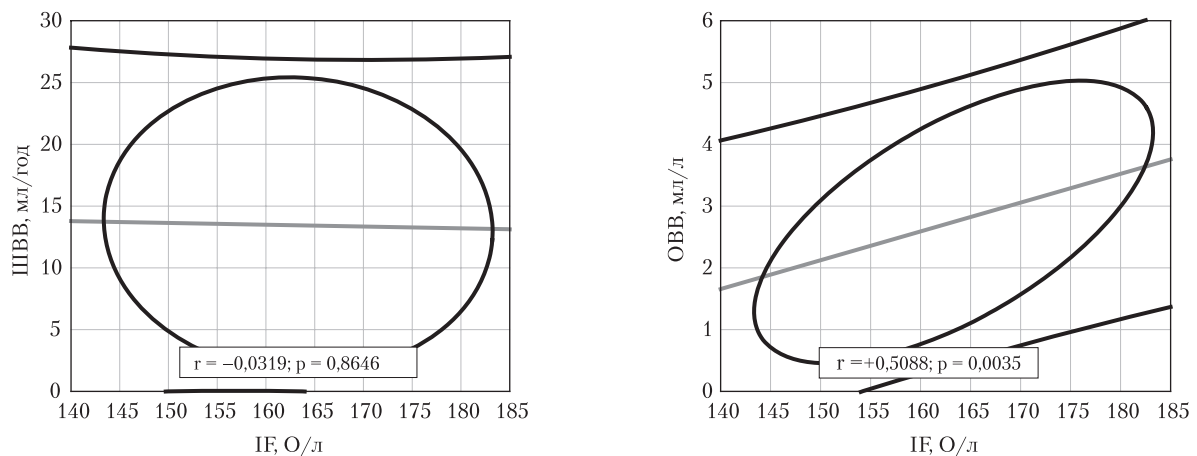


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки Пірсона показників респіраторного вологовиділення та ІФ

персійні зв'язки Брауна—Форсайта і кореляційні Кендалла з параметрами функції дихання. З'ясувалося, що систолічний тиск у легеневій артерії залежить від показника  $CF_{e/b}$  ( $BF = 5,09$ ;  $p = 0,018$ ;  $t = +0,382$ ;  $p = 0,015$ ), діастолічний тиск і характер бронхопрохідності — від  $ST_{\infty/0,01}$  (відповідно  $BF = 4,19$ ;  $p = 0,017$ ;  $t = +0,356$ ;  $p = 0,024$  і  $BF = 3,82$ ;  $p = 0,023$ ;  $t = -0,425$ ;  $p = 0,007$ ), дихальні об'єми — від  $PF_{e/b}$  ( $BF = 14,59$ ;  $p < 0,001$ ;  $t = +0,408$ ;  $p = 0,046$ ).

Як свідчить багатофакторний аналіз Вілкоксона—Рао, ШВВ і ОБВ впливають на інтегральний рівень МСМ у КПВ (відповідно  $WR = 5,11$ ;  $p = 0,003$ , і  $WR = 7,08$ ;  $p < 0,001$ ). Однофакторний дисперсійний аналіз показав вплив вологовидільної функції легень на показник  $ST_{\infty/0,01}$  ( $D = 3,00$ ;  $p = 0,030$ ). У свою чергу від швидкості й об'єму виділення респіраторної рідини залежать показники  $PF$  ( $D = 2,77$ ;  $p = 0,049$ ),  $NF$  ( $D = 2,93$ ;  $p = 0,046$ ),  $IF$  ( $D = 3,74$ ,  $p = 0,017$ ) і  $ST_{\infty/0,01}$  ( $D = 3,84$ ;  $p = 0,015$ ), Окрім того (рис. 2)

привертала увагу пряма кореляція Пірсона рівня ІФ з характером респіраторного вологовиділення ( $r = +0,414$ ;  $p = 0,042$ ).

Імунодепресант цитотоксичної дії метотрексат (антагоніст фолієвої кислоти) є препаратом першої лінії при РА. Препарат знижує темпи прогресування РА і збільшує тривалість життя хворих, але водночас може бути причиною загрозливих ятрогенних респіраторних ускладнень терапії [3]. До них належить розвиток інтерстиціально-фіброзуючого захворювання легень (метотрексат-індукованого пневмоніту), яке виявляється вираженими задишкою, кашлем і лихоманкою з гострим або підгострим перебігом, а морфологічно в проміжній легеневій тканині спостерігаються лімфогістіоцитарна й еозинофільна інфільтрація з неказеозними гранульомами [5]. Необхідно відзначити, що формування пневмоніту при РА на тлі лікування хворих метотрексатом залишається спірним [18].



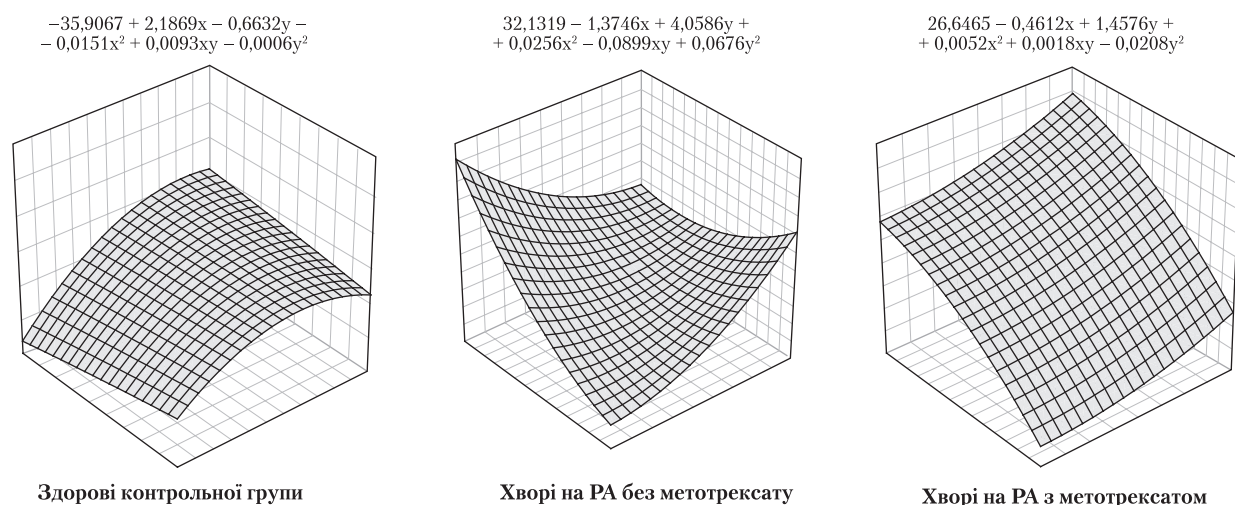


Рис. 3. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників МСМ експіратів ( $AF_{e/b} + NF_{e/b} + \Pi_{e/b}$ ) здорових людей, хворих на РА без метотрексату і пацієнтів, що отримували метотрексат

За даними багатофакторного аналізу Віллкосона—Рао, використання на попередніх етапах метотрексату (5–20 мг/тиж протягом 3–28 міс) мало вплив на інтегральне «середньомолекулярне дзеркало» експіратів ( $WR = 3,15$ ;  $p = 0,012$ ). У хворих на РА, які отримували метотрексат, виявилися достовірно більшими (на 17,5 %) показники в КПВ  $AF_{e/b}$  ( $t = 2,77$ ;  $p = 0,010$ ) і  $NF_{e/b}$  ( $t = 3,26$ ;  $p = 0,003$ ). На рис. 3 наведено тривимірні гістограми інтегральних показників МСМ фракцій  $AF_{e/b} + NF_{e/b} + \Pi_{e/b}$  у здорових осіб і хворих на РА. Хоча ми не виявили випадків «метотрексатної легені», застосування такого цитотоксичного імунодепресанту у хворих на РА впливає на респіраторне виведення МСМ за рахунок змін концентрацій амінопептидної та нуклеотидної фракцій у крові. У перспективі доцільним є вивчення рівнів МСМ в експіратах у разі метотрексаттерапії хворих на тлі паралельного використання фолієвої кислоти.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція дослідження, написання тексту — О.В. Синяченко; аналіз отриманих даних, дизайн дослідження — М.В. Єрмолаєва; лабораторне обстеження хворих — Т.Ю. Алієва; статистична обробка даних, підготовка ілюстрацій — К.В. Лівенцова; аналіз даних літератури за проблемою — С.М. Верзілов; інструментальне обстеження хворих — Т.Ю. Синяченко.

## Список літератури

1. Assayag D., Lee J.S., King T.E. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review // *Medicina*.— 2014.— Vol. 74 (2).— P. 158–5.
2. Chatzidionisy A., Catrina A.I. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2016.— Vol. 28 (1).— P. 76–82. doi: 10.1097/BOR0000000000000238.
3. Conway R., Carey J.J. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis // *Panminerva Med.*— 2017.— Vol. 59 (1).— P. 33–46. doi: 10.23736/S0031-0808.16.03260-2.
4. Duarte A.C., Porter J.C., Leandro M.J. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of

## Висновки

1. Інтерстиціальний пневмоніт діагностовано у 52 % від кількості хворих на РА, який супроводжувався фіброзуючим альвеолітом, ревматоїдними вузлами в легенях і облітеруючим бронхіолітом, зі співвідношенням рестриктивного, змішаного й обструктивного типів порушень функцій зовнішнього дихання 6 : 2 : 1.

2. Захворювання перебігало з достовірним підвищенням показників  $AF$  у 74 % хворих і співвідношення «КПВ/кров» рівня  $PF$  у 77 % на тлі зменшення співвідношень  $AF$  (у 71 %),  $NF$  (у 55 %),  $CF$  (у 74 %) і поверхневого натягу, зумовленого високо- й низькомолекулярними речовинами, у 84 %.

3. Склад експіратів був тісно взаємопов'язаний зі станом гемодинаміки малого кола кровообігу і бронхопрохідності, залежав від швидкості та об'єму респіраторного вологовиділення, тривалого використання в комплексному лікуванні хворих імунодепресанта цитотоксичної дії метотрексату.

involvement and treatment // *Rheumatol.*— 2019.— Vol. 58 (11).— P. 2031–2038. doi: 10.1093/rheumatology/kez177.

5. Fragoulis G.E., Nikiphorou E., Larsen J. et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment // *Front Med.*— 2019.— Vol. 23 (6).— P. 00238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238.
6. Gabriel S.E. The epidemiology of rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.*— 2019.— Vol. 27 (2).— P. 269–281. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70201-5.
7. Ibraheim M.K., Govindu R.R. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease // *Am. J. Med. Sci.*— 2020.— Vol. 359 (5).— P. 312–313. doi: 10.1016/j.amjms.2019.12.010.

8. Jacob J., Hirani N., van Moorsel C.H.M. et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease // *Eur. Respir. J.*— 2019.— Vol. 53 (1).— P. 1800869. doi: 10.1183/13993003.00869-2018.
9. Krause A., Rubbert-Roth A. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis // *Z. Rheumatol.*— 2019.— Vol. 78 (3).— P. 228–235. doi: 10.1007/s00393-019-0611-1.
10. Li P., Yang L., Ma C.L. et al. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with disease activity of rheumatoid arthritis than other adiponectin multimeric forms // *Clin. Rheumatol.*— 2015.— Vol. 34 (6).— P. 1025–1030. doi: 10.1007/s10067-015-2899-9.
11. Lin E., Limper A.H., Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: analysis of a single-center case series // *BMC Pulm. Med.*— 2018.— Vol. 18 (1).— P. 105–109. doi: 10.1186/s12890-018-0673-x.
12. Masakane I., Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2018.— Vol. 33 (3).— P. 12–21. doi: 10.1093/ndt/gfy224.
13. Oton T., Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*— 2019.— Vol. 33 (5).— P. 101477. doi: 10.1016/j.berh.2019.101477.
14. Pancaldi F., Sebastiani M., Cassone G. et al. Analysis of pulmonary sounds for the diagnosis of interstitial lung diseases secondary to rheumatoid arthritis // *Comput. Biol. Med.*— 2018.— Vol. 96 (5).— P. 91–97. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.03.006.
15. Park J., Mendi A., Vieira E.R. Various types of arthritis in the United States: prevalence and age-related trends from 1999 to 2014 // *Am. J. Public Health.*— 2018.— Vol. 108 (2).— P. 256–258. doi: 10.2105/AJPH.2017.304179.
16. Picchianti Diamanti A., Markovic M., Argento G. et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review // *Ther. Adv. Respir. Dis.*— 2017.— Vol. 11 (1).— P. 64–72. doi: 10.1177/1753465816668780.
17. Poole J.A., Thiele G.M., Janike K. et al. Combined collagen-induced arthritis and organic dust-induced airway inflammation to model inflammatory lung disease in rheumatoid arthritis // *J. Bone Miner. Res.*— 2019.— Vol. 34 (9).— P. 1733–1743. doi: 10.1002/jbmr.3745.
18. Rojas-Serrano J., Herrera-Bringas D., Pérez-Román D.I. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis // *Clin. Rheumatol.*— 2017.— Vol. 36 (7).— P. 1493–1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5.
19. Silman A.J., Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis // *Arthritis. Res.*— 2018.— Vol. 4 (3).— P. 265–272. doi: 10.1186/ar578.
20. Spagnolo P., Lee J.S., Sverzellati N. et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease // *Arthritis Rheumatol.*— 2018.— Vol. 70 (10).— P. 1544–1554. doi: 10.1002/art.40574.
21. Usenbo A., Kramer V., Young T., Musekiwa A. Prevalence of Arthritis in Africa: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.*— 2015.— Vol. 10 (8).— P. 0133858. doi: 10.1371/journal.pone.0133858.

О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Т.Ю. Алиева, Е.В. Ливенцова, С.Н. Верзилов, Т.Ю. Синяченко  
Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

## Клинико-патогенетическое значение молекул средней массы разных фракций в легочных экспиратах больных ревматоидным артритом

**Цель работы** — установить клинико-патогенетическую роль молекул средней массы разных фракций (аминопептидной — АФ, пептидной — РФ, нуклеотидной — NF, хроматофорной — CF) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) при пневмоните у больных ревматоидным артритом (РА), их связь с параметрами респираторного влаговыведения, спирографии и давления в легочной артерии.

**Материалы и методы.** КВВ (легочный экспират) изучали у 31 больного РА (средний возраст 46 лет, соотношение мужчин и женщин 1 : 2), среди которых установлены умеренная и высокая степень активности заболевания в 67,7 % случаев, III и IV стадии — в 54,8 %, внесуставная форма болезни — в 61,3 %, системный остеопороз — в 83,9 %, серопозитивность по ревматоидному фактору — в 80,7 %, по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду — в 77,4 %. Для определения молекул средней массы в экспиратах и сыворотке крови применяли скрининговый метод с осаждением белков трихлоруксусной кислотой и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции.

**Результаты и обсуждение.** Интерстициальный пневмонит диагностирован у 51,6 % от количества больных РА, который сопровождался фиброзирующим альвеолитом в 18,8 % случаев, ревматоидными узлами в легких — в 12,5 %, облитерирующим бронхиолитом — в 6,3 %, с соотношением рестриктивного, смешанного и обструктивного типов нарушений функций внешнего дыхания 6 : 2 : 1. При этом заболевание протекало с достоверным повышением показателей АФ у 74,2 % больных и соотношения «КВВ/кровь» (e/b) уровня РФ у 77,4 % на фоне уменьшения АФ<sub>e/b</sub> (у 71,0 %), NF<sub>e/b</sub> (у 54,8 %), CF<sub>e/b</sub> (у 74,2 %) и соотношения поверхностного натяжения, обусловленного высоко- и низкомолекулярными веществами, у 83,9 %, а состав экспиратов был тесно взаимосвязан с состоянием гемодинамики малого круга кровообращения и бронхопроходимости, зависел от скорости и объема респираторного влаговыведения, длительного использования в комплексном лечении больных иммунодепрессанта цитотоксического действия, антагониста фолиевой кислоты метотрексата.

**Висновки.** Характер респираторного виведення молекул середньої маси різних фракцій визначає патогенез пневмопатії у больних РА, що залежить від клінічних, рентгенологічних і сонографічних ознак захворювання, а вивчення КВВ може бути використано для прогнозування течія патологічного процесу і контролю за ефективністю лікувальних заходів.

**Ключові слова:** артрит ревматоїдний, пневмопатія, патогенез, легочний експірат, молекули середньої маси.

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, N.Yu. Aliieva, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov, T.Yu. Syniachenko  
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

## Clinical-pathogenetic significance of middle mass molecules of different fractions in pulmonary expirates of patients with rheumatoid arthritis

**Objective** – to establish the clinical and pathogenetic role of the isolation of the middle mass molecules of different fractions (aminopeptide – AF, peptide – PF, nucleotide – NF, chromatophore – CF) in exhaled breath concentrate (EBC) in pneumonitis in rheumatoid arthritis (RA) patients, their relationship with the parameters of respiratory moisture excretion, spirometry and pressure in the pulmonary artery.

**Materials and methods.** EBC (pulmonary expirates) were studied in 31 patients with RA (mean age 46 years, the ratio of men to women 1 : 2), among whom moderate and high degree of disease activity was established in 67.7 % of cases, III and IV stages – in 54.8 %, the extraarticular form of the disease – in 61.3 %, systemic osteoporosis – in 83.9 %, seropositivity for rheumatoid factor – in 80.7 %, for antibodies to cyclic citrullinated peptide – in 77.4 %. To determine the middle mass molecules in the expirates and blood serum, a screening method was used with the precipitation of proteins with trichloroacetic acid and the determination of the light absorption spectra of the acid-soluble fraction.

**Results and discussion.** Interstitial pneumonitis was diagnosed in 51.6 % of the number of RA patients, which was accompanied by fibrosing alveolitis in 18.8 % of cases, rheumatoid nodules in the lungs – in 12.5 %, obliterating bronchiolitis – in 6.3 %, with the ratio of restrictive, mixed and obstructive types of dysfunctions of external respiration 6 : 2 : 1, while the disease proceeded with a significant increase in AF indicators in 74.2 % of patients and the ratio «EBC/blood» (e/b) PF level in 77.4 % against the background of a decrease in AF<sub>e/b</sub> (at 71.0 %), NF<sub>e/b</sub> (at 54.8 %), CF<sub>e/b</sub> (at 74.2 %) and the ratio of surface tension caused by high and low-molecular substances in 83.9 %, and the composition of expirates was closely interrelated with the state of hemodynamics of the pulmonary circulation and bronchopermeability, depended on the rate and volume of respiratory moisture release, long-term use in the complex treatment of patients with an immunosuppressant of cytotoxic action, folic acid antagonist methotrexate.

**Conclusions.** The nature of the respiratory excretion of middle mass molecules of different fractions determines the pathogenesis of pneumopathy in RA patients, which depends on the clinical, radiological and sonographic signs of the disease, and the study of EBC can be used to predict the course of the pathological process and monitor the effectiveness of therapeutic measures.

**Key words:** rheumatoid arthritis, pneumopathy, pathogenesis, pulmonary expirates, middle mass molecules.

---

### Контактна інформація:

Синяченко Олег Володимирович, д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, з. д. н. т. України, проф. кафедри внутрішньої медицини № 1  
84404, Донецька область, м. Лиман, вул. Привокзальна, 27  
e-mail: synyachenko@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 15 грудня 2020 р.