

УДК 616.72-002.77:612.017.1  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12758

О. І. Зарудна, А. А. Гонт, Д. О. Зарудна, С. В. Даньчак, Є. Є. Єлісеєв

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МОНІТОРИНГ ІМУНОСУПРЕСИВНОГО СТАТУСУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

### Дослідження та моніторинг імуносупресивного статусу в пацієнтів із ревматоїдним артритом

О. І. Зарудна, А. А. Гонт, Д. О. Зарудна,  
С. В. Даньчак, Є. Є. Єлісеєв

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження імуносупресивного статусу пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) з метою оцінки безпеки стандартних схем лікування даного захворювання.

**Мета дослідження** – оцінити вплив стандартного лікування РА на імунний статус пацієнтів та його безпеку, використовуючи доступні скринінгові методи діагностики та опитувальники.

**Матеріали і методи.** Проведено оцінку програм лікування 65 хворих із встановленим діагнозом РА. Використано скринінгові методи діагностики, а саме, визначення загального числа лейкоцитів та лімфоцитів крові. А також хворим було запропоновано опитувальники для оцінки частоти інфекційних процесів.

**Результати.** Для детального вивчення явища керованої імуносупресії у хворих на РА, їх поділено за імуносупресивним статусом: 50 – відносяться до таких, які мають імуносупресивний статус, 8 – низький імуносупресивний статус та 7 із невизначеним статусом. Проведено визначення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у даних групах. З'ясовано, що жоден результат не виходить за межі загальновідомих норм. Виявлено, що число лейкоцитів навіть вище у пацієнтів із імуносупресивним статусом, проте кількість лімфоцитів – основних клітин імунного захисту – у них достовірно нижча порівняно з пацієнтами, які на час проведення дослідження не отримували імуносупресивних агентів. Якісний аналіз опитувальників, запропонованих в дослідженні, медичних карт стаціонарного хворого та виписних епікризів пацієнтів виявив, що хворі з імуносупресивним статусом вказували на застуди на 20 % частіше, ніж хворі з низьким імуносупресивним статусом.

**Висновки.** Загальна оцінка числа лейкоцитів та лімфоцитів як методу скринінгу не виявила особливих відхилень від норми у хворих на РА, які отримують імуносупресивну терапію. Проте детальніший аналіз у групах відповідно до статусу з'ясував, що попри достатню кількість числа лейкоцитів у хворих з імуносупресивним статусом страждає їх якісний склад за рахунок достовірного зниження числа лімфоцитів. Якісний аналіз дослідної та медичної документації виявив вищу частоту інфекційних процесів в анамнезі у

### Investigation and monitoring of immunosuppressive status in patients with rheumatoid arthritis

O. I. Zarydna, A. A. Hont, D. O. Zarudna, S. V. Danchak,  
Y. Y. Yeliseiev

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: zarudna@tdmu.edu.ua

**Summary.** The article presents the results of a study of the immunosuppressive status in patients with rheumatoid arthritis to assess the safety of standard treatment regimens for this disease.

**The aim of the study** – to assess the impact of standard RA treatment of patients' immune status and safety using diagnostic screening methods and questionnaires.

**Materials and Methods.** The treatment programs of 65 patients diagnosed with RA were evaluated. Screening diagnostic methods were used: determination of the total number of leukocytes and blood lymphocytes. Patients were also offered questionnaires to assess the frequency of infectious processes.

**Results.** To study the phenomenon of controlled immunosuppression in RA patients, they were divided according to their immunosuppressive status: 50 – those with immunosuppressive status, 8 – with low immunosuppressive status and 7 with indeterminate status. The number of leukocytes and lymphocytes in these groups was determined. It was determined that no result goes beyond the normal ranges. It was found that the number of leukocytes was even higher in patients with immunosuppressive status, but lymphocytes were significantly lower compared to patients who did not receive immunosuppressive agents during the study. Qualitative analysis of questionnaires and medical records revealed that patients with immunosuppressive status showed an infections 20 % more often than patients with low immunosuppressive status.

**Conclusions.** The assessment of white blood cell and lymphocyte counts, as a screening method, did not reveal significant abnormalities in RA with immunosuppressive therapy. However, a more detailed analysis of the group according to the status revealed that besides sufficient number of leukocytes in patients with immunosuppressive state, they have a significant decrease in the number of lymphocytes. Qualitative study of the questionnaires and medical records revealed a higher ratio of infectious process in patients with RA and immunosuppressive status than in cases with low immunosuppressive status.

©О. І. Зарудна та ін., 2021

ISSN 2706-6282(print)  
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень  
Bulletin of Medical and Biological Research

4(10), 2021

пацієнтів із РА та імуносупресивним статусом, ніж у пацієнтів з низьким імуносупресивним статусом.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит; імуносупресивний статус; опитувальник.

**Key words:** rheumatoid arthritis; immunosuppressive status; questionnaire.

## ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) – це автоімунна хвороба з невідомою етіологією, для якої характерним є ерозивний артрит (синовіїт) та широкий спектр позасуглобових (системних) проявів.

Етіологічні фактори до сьогодні невідомі. Встановлено лише, що хвороба реалізується за умови впливу несприятливих факторів (куріння, вірусна інфекція, стресові фактори тощо) на тлі генетичної схильності до її розвитку (носіїство HLA-DRB1\*0401, HLA-DRB1\*0404). Відсутність етіологічного чинника, відомої причини виникнення хвороби й ускладнює лікування, оскільки змушує перш за все впливати на механізми автоімунного патогенезу хвороби [2, 6, 7]. Враховуючи хронічний характер перебігу недуги та циклічність її розвитку з чергуванням періодів загострення та стабілізації, логічно, що тактика лікування сьогодні базується на принципах керованої або контрольованої імуносупресії. Термін «керована імуносупресія» в науковій літературі частіше зустрічається щодо тактики ведення пацієнтів із трансплантованими органами, які отримують препарати імуносупресивного ряду [4, 5, 8]. Проте ситуація з автоімунними захворюваннями, зокрема РА, зовсім не відрізняється від такої при трансплантації органів, оскільки вимагає тримати під контролем функцію імунної системи. Отже, керована імуносупресія – це пригнічення імунної системи для контролю за автоімунним захворюванням при максимальній збереженості протиінфекційного імунітету. Основою успішної імуносупресивної терапії у цьому випадку є принцип «балансу», тобто фахівець повинен призначити дозування препаратів, необхідне для адекватного контролю РА, і разом з тим не збільшити загальний ризик для життя і здоров'я пацієнта. Несистематичний контроль за адекватністю імуносупресивної терапії може призвести до недостатньої її ефективності, або до токсичного впливу високих доз імуносупресорів на органи і системи, в тому числі й на систему імунітету, що сприяє розвитку тяжких інфекцій та їх ускладнень (В. І. Шумаков, 1982). Ці твердження набули особливого значення протягом останніх 2-х років із початком пандемії COVID-19. Науковці усього світу все ще намагаються прогнозувати та, за можливості, попереджувати тяжкий перебіг ковідної хвороби у пацієнтів, які постійно отримують імуносупресивну терапію для контролю над своїм захворюванням [1, 3, 9].

За тяжкістю ураження суглобів ревматоїдний артрит не має собі рівних серед інших захворювань опорно-рухової системи. Ураження суглобів супроводжується формуванням контрактур і розвитком

деформацій кінцівок, які призводять до часткової або повної втрати працездатності. Тому для лікування цього патологічного стану використовується тактика «*treat-to-target*» (лікування до мети) із застосуванням препаратів імуносупресивного ряду, що вимагає підвищеної уваги до їх імунного статусу з метою мінімізації інфекційних ризиків, особливо в час пандемії COVID-19.

**Метою дослідження** було оцінити вплив стандартного лікування РА на імунний статус пацієнтів та його безпеку, використовуючи доступні скринінгові методи діагностики та опитувальники.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації мети проведено обстеження та аналіз програм лікування 65 хворих із встановленим діагнозом РА, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні за період 2014–2020 рр.

З метою оцінки впливу стандартного лікування РА на імунний статус пацієнтів використано скринінгові методи діагностики, а саме, визначення загального числа лейкоцитів та лімфоцитів крові за загальноприйнятою методикою виконання загального аналізу крові з відносним підрахунком показників лейкоцитарної формули. А також хворим було запропоновано опитувальники для оцінки частоти інфекційних процесів.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

80 % з усіх пацієнтів у даному дослідженні – жінки. Середній вік обстежених ( $52,8 \pm 1,3$ ) року. В абсолютної більшості пацієнтів (92 %) хвороба має активний перебіг (за DAS 28), а низьку активність виявлено лише у 8 % хворих.

Перед аналізом кількості лейкоцитів та лімфоцитів пацієнтів необхідно навести перелік відомих імуносупресивних агентів, які використовуються для лікування автоімунних захворювань, зокрема РА (табл. 1).

Більшість пацієнтів із РА отримує ліки для контролю за своєю хворобою саме з цього переліку, оскільки вони входять до рекомендацій EULAR та ACR щодо лікування даної недуги. Метою лікування РА є клінічна ремісія за визначенням ACR/EULAR або принаймні низька активність хвороби, якщо досягнення ремісії є малоімовірним, шляхом підбору імуносупресивного базисного препарату.

Для більш детального вивчення явища керованої імуносупресії у хворих на РА їх було поділено за їх імуносупресивним статусом (табл. 2).

**Таблиця 1.** Перелік імуносупресивних агентів

- ▶ ГКС
- ▶ Синтетичні ХМАРПі: «Метотрексат», «Лефлуномід», «Сульфасалазин», «Плаквеніл», «Азатиоприн»
- ▶ Мофетилу мікофенолат
- ▶ Інгібітори кальциневрину: «Циклоспорин», «Такролімус»
- ▶ Алкілюючі агенти: «Циклофосфомід»
- ▶ Біологічні ХМАРПі: «Інфліксімаб», «Етанерцепт», «Адалімумаб», «Цертолізумаб», «Голімумаб», «Абатацепт», «Тоцилізумаб», «Ритуксімаб», «Секукінумаб», «Ікзекіумаб», «Белімумаб», «Анакінра», «Санакінумаб»
- ▶ Таргетні синтетичні ХМАРПі: «Тофацитиніб», «Барицитиніб»

Джерело: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/1/39.full.pdf>

**Таблиця 2.** Визначення імуносупресивно статусу

Імуносупресивний статус це:

- ГКС:  $\geq 2$  тижнів  $\geq 20$  мг/добу або 2 мг/кг/добу (усе в перерахунку на «Преднізолон»)
- «Метотрексат»  $\geq 0,4$  мг/кг/добу
- «Азатиоприн»  $\geq 3,0$  мг/кг/добу
- Біологічні ХМАРПі
- Таргетні ХМАРПі

Низький імуносупресивний статус це:

- Використання нижчих доз вказаних препаратів
- Тривале використання ГКС у малих дозах

Джерело: Furer V. et al. Ann Rheum Dis 2020;79:39-52.

Отже, серед когорти обстежених пацієнтів – 50 відносяться до таких, які мають імуносупресивний статус, 8 – низький імуносупресивний статус та 7 із невизначеним статусом, оскільки на час обстеження не отримували імуносупресивних агентів у зв'язку з наявністю протипоказань, зміною препарату чи іншими обставинами.

Для детальнішого аналізу проведено визначення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у даних групах (табл. 3).

При аналізі таблиці 3 виявлено, що жоден результат не виходить за межі загальновідомих норм. Виявлено, що число лейкоцитів навіть вище у пацієнтів із імуносупресивним статусом, проте кількість лімфоцитів – основних клітин імунного захисту – в них достовірно нижча порівняно з пацієнтами, які на час проведення дослідження не отримували імуносупресивних агентів.

Крім цього, якісний аналіз опитувальників, запропонованих у дослідженні, медичних карт стаці-

онарного хворого та виписних епікризів пацієнтів виявив, що хворі з імуносупресивним статусом вказували на застуди на 20 % частіше, ніж хворі з низьким імуносупресивним статусом. У групу хворих з імуносупресивним статусом потрапили також 2 пацієнти з тяжким перебігом пневмонії в анамнезі, 1 хворий – з остеомієлітом в анамнезі. Отже, власне керована імуносупресія (ретельне медичне спостереження та навчання пацієнта) є вкрай необхідною у таких обставинах.

У хворих із низьким імуносупресивним статусом не виявлено тяжких чи частих інфекційних процесів в анамнезі, 1 пацієнт згадував про локальні інфекції шкірних покривів. Проте навіть таку інформацію ігнорувати неможливо та необхідно проводити імуносупресивну терапію в режимі ретельного контролю.

У пацієнтів із невизначеним статусом (на час дослідження не отримували імуносупресивної терапії із різних причин) загальне число лейкоцитів виявилось достовірно нижче від такого у пацієнтів,

**Таблиця 3.** Визначення кількості лейкоцитів та лімфоцитів у групах хворих за імуносупресивним статусом

Група хворих	Лейкоцити, Г/л	Лімфоцити, %
Перша група – імуносупресивний статус (n=50)	8,85±0,43 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	23,00±2,11 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Друга група – низький імуносупресивний статус (n=8)	7,28±0,35	24,67±2,15
Третя група – невизначений статус (n=7)	6,40±0,21	28,48±3,02

Примітки: 1)  $p_1$  – різниця між першою та другою групами;  
2)  $p_2$  – різниця між першою та третьою групами.

які отримують імуносупресивні агенти, проте якісний склад їх кращий за рахунок достовірно вищого числа лімфоцитів.

### ВИСНОВКИ

Загальна оцінка числа лейкоцитів та лімфоцитів, як методу скринінгу, не виявила особливих відхилень від норми у хворих на РА, які отримують імуносупресивну терапію. Проте детальніший аналіз у групах відповідно до статусу з'ясував, що попри достатню кількість числа лейкоцитів у хворих з імуносупресивним статусом страждає їх якісний склад за рахунок достовірного зниження числа лімфоцитів. Це може свідчити про підвищену схильність пацієнтів до інфекційних процесів. Дана інформація набуває особливої актуальності у часи

пандемії COVID-19, оскільки імуноскомпроментовані пацієнти можуть мати тяжчий та ускладнений перебіг ковідної хвороби.

Одночасно якісний аналіз дослідної та медичної документації виявив вищу частоту інфекційних процесів в анамнезі у пацієнтів із РА та імуносупресивним статусом, ніж у пацієнтів з низьким імуносупресивним статусом.

Узагальнюючи вищевикладене, необхідно констатувати, що для досягнення мети у хворих на РА повинна застосовуватись імуносупресивна терапія, оскільки альтернативи на даний час немає. Одночасно необхідно проводити ретельний медичний моніторинг пацієнта, який отримує базисну терапію з метою уникнення та попередження тяжких інфекційних ускладнень вказаного лікування.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Національна академія медичних наук України. Інформаційні матеріали. Актуальні рекомендації для ревматологів у зв'язку із пандемією COVID-19: ревматичні захворювання та коронавірусна інфекція COVID-19 [опубліковано 10.04.2020]. Доступно на: <http://amnu.gov.ua/aktualni-rekomendacziyi-dlya-revmatologiv-u-zv-yazku-iz-pandemiyeyu-covid-19-revmatychni-zahvoryuvannya-ta-koronavirusna-infekcziya-covid-19>.

2. Гонт А. А. Ревматоїдний артрит – історія, сучасні погляди, тактика, результат / А. А. Гонт, О. І. Зарудна. – М., 2021. – № 4. – С. 30–6. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/nursing/article/view/11870>.

3. Зарудна О. І., Зарудна Д. О. Особливості ведення ревматологічних хворих за умов пандемії COVID-19: співпраця первинної ланки та ревматолога / О. І. Зарудна, Д. О. Зарудна. – М., 2021. – № 3. – С. 9–13. Доступно на: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/nursing/article/view/11676>.

4. Імуносупресивна терапія після трансплантації нирки: Рекомендації Європейської асоціації урологів, 2004) // Ліки України. – 2008. № 5(121). – С. 72–76. Доступно на: [https://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr/2008-06-22/72-76.pdf](https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2008-06-22/72-76.pdf).

5. Сускова В. С. Принципы оптимизации иммуносупрессии при аллотрансплантации органов : дисс на

соискание уч. степени / В. С. Сускова. – М. : МОЛМИ им. И. М. Сеченова, 1989. – 126 с.

6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.04.2014 р. № 263.

7. Хімїон Л. В. Тактика ведення хворих на ревматоїдний артрит лікарем загальної практики – сімейним лікарем / Л. В. Хімїон, О. Б. Яценко, С. В. Данилюк // Семейная медицина. – 2016. – № 2 (64). – С. 6–15.

8. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study / D. Abramowicz, D. Manas, M. Lao [et al.] // Transplantation. – 2002. – Vol. 74 (12). – P. 1725–1734. DOI: 10.1097/00007890-200212270-00015. PMID: 12499889.

9. NICE. NICE Guidance. VID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune inflammatory and metabolic bone disorders. NICE guideline [NG167]. 2020 [updated 31 March 2021]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng167/chapter/3-Patients-known-or-suspected-to-have-COVID-19>.

### REFERENCES

1. National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Information materials. Current guidelines for rheumatologists in connection with the COVID-19 pandemic: rheumatic diseases and coronavirus infection COVID-19. Available from: <http://amnu.gov.ua/aktualni-rekomendacziyi-dlya-revmatologiv-u-zv-yazku-iz-pandemiyeyu-covid-19-revmatychni-zahvoryuvannya-ta-koronavirusna-infekcziya-covid-19/>. Ukrainian.

2. Hont AA, Zarudna OI. Rheumatoid arthritis – history, modern views, tactics, results. [Ревматоїдний артрит – історія, сучасні погляди, тактика, результат] Moscow; 2021. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/nursing/article/view/11870>. Ukrainian.

3. Zarudna OI, Zarudna DO. Features of rheumatological patients in the pandemic COVID-19: cooperation of primary care and rheumatologist. [Особливості ведення ревматологічних хворих за умов пандемії COVID-19: співпраця первинної ланки та ревматолога] Moscow; 2021. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/nursing/article/view/11676>. Ukrainian.

4. [Immunosuppressive therapy after kidney transplantation: Recommendations of the European Association of Urologists, 2004]. Liki Ukr. 2008;5(121): 72–6. Available from: [https://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr/2008-06-22/72-76.pdf](https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2008-06-22/72-76.pdf). Ukrainian.

5. Suskova VS. Principles of optimization of

immunosuppression in organ allotransplantation. Thesis. Moscow: MOLMI im IM Sechenov; 1989. Russian.

6. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Rheumatoid arthritis": order of the Ministry of Health of Ukraine of April 4, 2014, No. 263. Ukrainian.

7. Himion LV, Yashchenko OB, Danilyuk SV. [Tactics of management of patients with rheumatoid arthritis by a general practitioner – a family doctor]. Simein med. 2016;2(64): 6-15. Ukrainian.

8. Abramowicz D, Manas D, Lao M. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation*. 2002;74(12): 1725-34. DOI: 10.1097/00007890-200212270-00015. PMID: 12499889.

9. NICE. NICE Guidance. VID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune inflammatory and metabolic bone disorders. NICE guideline [NG167]. 2020 [updated 31 March 2021]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng167/chapter/3-Patients-known-or-suspected-to-have-COVID-19>.

Отримано 01.10.21