

На правах рукописи

**ИВАНОВ
ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТНЫХ ФЕНОМЕНОВ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ
И РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2012

Работа выполнена в лаборатории иммунологии воспаления федерального государственного бюджетного учреждения науки Института Иммунологии и Физиологии УрО РАН, на кафедре скорой медицинской помощи Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
доцент

Гусев Евгений Юрьевич

Доктор медицинских наук,
профессор

Соколова Людмила Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент,
старший научный сотрудник ФГБУН
Института иммунологии и физиологии
УрО РАН

Чистякова Гузель Нуховна

доктор медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней № 2
ГБОУ ВПО «Уральская государственная
медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ

Попов Артем Анатольевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (г. Пермь)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2012 года в _____ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 004.27.01 при ФГБУН Институте иммунологии и физиологии УрО РАН по адресу: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН по адресу: 620041, г. Екатеринбург, ГСП-593, ул. Софьи Ковалевской/Академическая, 22/20.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2012г.

Ученый секретарь Совета по защите докторских
и кандидатских диссертаций Д 004.027.01 при ФГБУН
Институте иммунологии и физиологии УрО РАН,
д.м.н., проф.

И.А. Тузанкина

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Актуальность проблемы спондилоартритов (СПА) обусловлена их высокой распространённостью в популяции и поражением лиц молодого возраста (J. Sieper, 2009). Своевременная диагностика и лечение данной группы заболеваний является важной, до конца не решенной задачей современной ревматологии. Наибольшее социальное значение из данной группы заболеваний имеют анкилозирующий спондилит (АС) и реактивный артрит (РеА), которыми на территории Российской Федерации страдают 0,1% и 0,5% населения соответственно (Е.А. Галушко, 2008). СПА оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни больных (J.T. Gran, 1997). Воспалительный процесс при АС и РеА затрагивает не только опорно-двигательный аппарат (J. Sieper, 2009). У значительной части пациентов развиваются системные проявления: поражение слизистых оболочках глаз, радужки, кишечника, мочевыделительного тракта, сердца и сосудов, лёгких и др. (J. Sieper, 2009). За последние десятилетия высказано множество предположений в попытке объяснить патогенез воспаления при СПА единым патологическим процессом, но ни одна из этих гипотез не была доказана (J. Sieper, 2009).

Известно, что при СПА выявляются признаки системной воспалительной реакции (СВР), а именно, наличие острофазного ответа и гиперцитокинемии (A. Val, 2007, R.H. Straub, 2002). Однако, непротиворечивых и научно обоснованных гипотез, описывающих роль СВР в патогенезе СПА, не сформулировано. Между тем, в настоящее время показано, что в патогенезе некоторых тяжело протекающих хронических заболеваний важную роль играет типовой патологический процесс - системное воспаление (СВ), наличие и частные проявления которого оцениваются с помощью интегральных шкал (Е.Ю. Гусев, 2009, Е.Ю. Гусев, 2011). С этих позиций патогенез АС и РеА ранее не исследовался.

Цель исследования - оценить роль системного воспаления и его частных феноменов в патогенезе анкилозирующего спондилита и реактивного артрита.

Задачи:

1. Исследовать показатели острофазного (CRP, фибриноген) и цитокинового ответа (TNF α , IL-6, IL-8, IL-10), микротромбообразования (D-димеры), тканевой деструкции (миоглобин, тропонин I) и стресс-реакции надпочечников (кортизол) в плазме крови больных спондилоартритами.
2. Произвести вычисление и сравнительный анализ интегральных критериев системной воспалительной реакции и системного воспаления при изучаемых спондилоартритах.
3. Определить взаимосвязь интегральных показателей СВР с общепринятыми в клинике критериями - индексами активности BASDAI и ASDAS, степенью функциональных нарушений, а также длительностью и клиническими формами изучаемых заболеваний.
4. Дать общую характеристику патогенеза спондилоартритов с позиции возможного задействования в его развитии системного воспаления как типового патологического процесса.
5. Оценить признаки системного воспаления при остром реактивном артрите как возможные предикторы для хронизации этого типового патологического процесса.

Научная новизна. Проведена оценка СВР и других частных феноменов типового патологического процесса при спондилоартритах с использованием новых методик изучения СВ – интегральных параметров СВР (коэффициент реактивности (КР)\ уровень реактивности (УР)), а также шкал оценки острого и хронического СВ (ХрСВ). Определена вероятность развития ХрСВ и его отдельных феноменов при АС и РеА. Установлено наличие пограничных состояний (пред-СВ) при остром течении РеА.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты будут использованы для формирования представлений о СВ как типовом патологическом процессе. Уточнена роль отдельных воспалительных процессов и конкретных флоготенных факторов в патогенезе РеА и АС. На основании расчета

интегральных показателей СВР, а также шкал СВ и ХрСВ могут быть разработаны новые алгоритмы мониторинга системных проявлений аутоиммунных процессов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Общим звеном патогенеза спондилоартритов является развитие системной воспалительной реакции (гиперцитокинемия, острофазный ответ), которая в большинстве случаев развивается в рамках классического воспаления.

2. У некоторых пациентов развивается процесс хронического системного воспаления, который характеризуется более высокими уровнями системной воспалительной реакции и феноменом диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, но без признаков системного тканевого повреждения,

3. Патогенетической основой развития хронического системного воспаления при реактивном артрите является наличие пограничного состояния – предсистемного воспаления в острый период развития этого заболевания.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней №2 УГМА, лечебно-диагностический процесс ЦГКБ №1 и ЦГКБ№6 г. Екатеринбурга.

Апробация материалов диссертации. Результаты работы представлены на заседании экспертного совета Программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса 2009» (г. Екатеринбург, ноябрь 2009 г.), выигран грант по программе «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» в 2009 г., 65-й всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, апрель 2010 г.), V национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, ноябрь 2010 г.), заседании экспертного совета Программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса 2010» (г. Екатеринбург, ноябрь 2010 г.), II съезде ревматологов Урала (г. Екатеринбург, декабрь 2011 г.).

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе четыре в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из раздела «Введение», глав «Обзор литературы» и «Материалы и методы», двух глав результатов собственных исследований, разделов: «Обсуждение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список использованной литературы», содержащего 262 источника, из них 49 отечественных и 213 зарубежных. Работа содержит 61 таблицу.

Содержание работы

Материалы и методы исследования. В исследование вошло две группы пациентов – больные АС и РеА. Группа больных РеА разделена на подгруппы пациентов с острым и хроническим течением РеА. Больные находились на стационарном лечении в ревматологических отделениях ЦГКБ №6 и ЦГКБ №40 города Екатеринбурга в 2008-2009 годах.

В группу больных АС вошло 26 человек. Медиана возраста составила 42; 36÷50 (от 18 до 69) года. Из них мужчин 85%, женщин – 15%. Диагноз АС ставился на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984 г.). Аксиальная форма АС имела место у 35% больных, периферическая – у 65% пациентов. Активность АС определялась по индексу Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (1994 г.). Медиана индекса значений BASDAI составила 4,05; 3,2÷5,7. 73% больных АС имели высокую активность заболевания (BASDAI более 4). Для оценки выраженности функциональных нарушений использовался индекс Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (1994 г.). Медиана значений индекса BASFI составила 37; 22÷48. Выраженные функциональные нарушения (значение BASFI более 40) имели 42% пациентов. Кроме того, для оценки активности АС применялся индекс Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Медиана индекса ASDAS составила 3; 2,1÷3,7.

В исследование вошли 29 пациентов с РеА урогенитальной формой, этиология заболевания *Chlamydia trachomatis*. Медиана возраста составила 48,5; 30,5÷55 (от 17 до 65) лет. Из них мужчин 45%, женщин – 55%. Диагноз РеА ставился на основании

проекта Российских критериев реактивного артрита (2003 г.). Острую форму РеА имели 14 пациентов. Длительность заболевания в данной подгруппе составила 0,08; 0,08÷0,12 года. Олиго- и полиартрит имелся у 86% больных, моноартрит – у 14%. Хроническую форму РеА имели 15 больных. Длительность заболевания - 2; 0,9÷5 лет. Олиго- и полиартрит диагностирован у 67% больных, моноартрит – у 33%. Контрольную группу составили 50 практически здоровых доноров крови станции переливания крови «Сангвис» г. Екатеринбурга, в том числе 24 женщины и 26 мужчин. Медиана возраста составила 33; 27÷41 года (от 18 до 55 лет).

Таблица 1 - Предельно допустимые значения концентрации исследуемых показателей

Показатель	Предельно допустимое значение нормы (ПДЗ)
CRP	До 1 мг/дл
IL-6	До 5 пг/мл
IL-8	До 10 пг/мл
IL-10	До 5 пг/мл
TNF α	До 8 пг/мл
Кортизол	138-690 нмоль/л
Тропонин I	До 0,2 нг/мл
Миоглобин	До 25 нг/мл
D-димеры	До 0,25 мкг/мл

В плазме крови определяли концентрации цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α), белка острой фазы - CRP, маркеров повреждения клеточных мембран – тропонина I и миоглобина, маркера стресс-реакции нейроэндокринной системы – кортизола, маркеров микротромбообразования – D-димеров (в группе АС) методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite. Наличие D-димеров в крови пациентов с РеА и в контрольной группе определялось полуколичественным методом агглютинации латекса с использованием реактивов

фирмы «Roche» (Франция). Предельно допустимые значения исследуемых показателей приведены в таблице 1.

Рассчитывались интегральные показатели СВР: коэффициент реактивности (КР) и уровень реактивности (УР) по методике, разработанной в лаборатории иммунологии воспаления института Иммунологии и физиологии УрО РАН [патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006]. Согласно данному методу интегральный коэффициент реактивности определялся по уровню в плазме крови показателей IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP. Каждому из параметров с учетом его биологических особенностей и диагностической значимости присваивались дозовые диапазоны значений. Каждому диапазону концентраций показателя соответствовало определённое значение индивидуального индекса реактивности (ИР). Затем в результате суммирования трех наибольших ИР вычисляли значения (КР), которые по биологической значимости разделены на 6 диапазонов - УР. УР-0 (КР: 0-1 балл) – уровень нормы. УР-1 (КР: 2-4 балла) – маргинальный, практически исключает развитие острого, но возможен при развитии ХрСВ; УР-2 (КР: 5-7 баллов) – не критический, пограничное состояние для развития острого СВ, характерен для развития ХрСВ. УР-3 (КР: 8-10 баллов) – условно критический при хронических процессах характеризует очевидные проявления СВ. УР-4 (КР: 11-13 баллов) – критический, определяет высокий риск развития полиорганной недостаточности (ПОН) и других осложнений, ассоциированных с острым СВ; характеризует особые, гиперреактивные варианты развития ХрСВ. УР-5 (КР: 14-16 баллов) – абсолютно критический для развития острого СВ, для хронических процессов не характерен.

Кроме того, применялась шкала ХрСВ (таблица 2), позволяющая ориентировочно выявить высокую вероятность наличия ХрСВ при однократном обследовании пациента [Е.Ю. Гусев, 2011]. Каждому феномену присваивается определённое количество баллов шкалы ХрСВ, далее баллы суммируются. ХрСВ диагностируется при наличии ≥ 3 баллов шкалы ХрСВ (при УР ≥ 1).

Для выявления наличия острого СВ и его феноменов применялась шкала СВ (таблица 3) [Е.Ю. Гусев и др., 2009]. Шкала СВ имеет показатели СВР, ДВС,

дистресс ГГНС, системная альтерация и ПОН. Выраженность каждого показателя оценивается в баллах, затем баллы суммируются. При наличии 5 и более баллов можно говорить о наличии острого СВ, 3-4 балла – пред-СВ (пограничное состояние). При этом УР должен быть не менее 2 баллов.

Таблица 2 - Методика вычисления интегральной шкалы ХрСВ и определения частных феноменов хронического системного воспаления

Феномены ХрСВ	Частные критерии ХрСВ	Единица измерения	Норма	Баллы шкалы ХрСВ
СВР	Шкала УР	балл (от 0 до 5)	0	балл УР = балл ХрСВ
ДВС	Д-димеры >500	нг/мл	≤250	1 балл
Системная альтерация	Миоглобин >60	нг/мл	≤25	1 балл
	Тропонин I >0,2	нг/мл	<0,2	
Дистресс-реакция	Кортизол >690	нмоль/л	138-690	1 балл
	Кортизол <100			

Таблица 3 - Интегральная шкала СВ

Феномен	Критерий	Баллы	Примечание
СВР	Шкала УР (0-5 баллов, балл УР = баллу шкалы СВ, начиная с 2)	2-5	0-1 балл УР исключает острое СВ
ДВС	Д-димеры > 500 нг/мл	1	или наличие ДВС-синдрома
Феномен	Критерий	Баллы	Примечание
Дистресс - реакция	Кортизол > 1380 или < 100 нмоль/л	1	(< 100 нмоль/л), вне зависимости от лечения кортикостероидами
Феномен	Критерий	Баллы	Примечание
Системная альтерация	Тропонин I ≥ 0,2 нг/мл и/или миоглобин ≥ 800 нг/мл	1	Тропонин I не учитывается при инфаркте миокарда
ПОН	SOFA и/или другие критерии СПОН (недостаточность ≥2 органов)	1	Синдром ПОН атрибутивно не специфичен к СВ

Статистическая обработка данных и математические методы исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы StatSoft Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Манна-Уитни, χ^2 , точный критерий Фишера. Наличие корреляционной связи между показателями устанавливалось по коэффициенту корреляции Спирмена S. Принят уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при сравнении уровней исследуемых показателей в группе больных АС и контрольной группе и частоты превышения ПДЗ показателей у пациентов с АС и хроническим течением РеА, представлены соответственно в таблицах №4 и 5.

Таблица 4 - Сравнение уровней показателей у больных АС и контрольной группе

Показатель	Группы		p
	АС (Ме, 25 и 75 перцентили)	Контроль (Ме, 25 и 75 перцентили)	
CRP (мг/дл)	0,93; 0,61÷2,1	0,175; 0,1÷0,29	0,000
Фибриноген (г/л)	4,35; 3,3÷5,28	2,64; 2,2÷2,86	0,001
СОЭ (мм/ч)	30; 23÷50	2,5; 2÷5	0,000
IL-6 (пг/мл)	3,2; 2÷7	2; 2÷2	0,001
IL-8 (пг/мл)	5,5; 5÷7,7	5; 5÷5,1	0,011
TNF α (пг/мл)	10,35; 8,1÷12,8	4; 4÷4,2	0,000
IL-10 (пг/мл)	<5	<5	-
Миоглобин (нг/мл)	14,6; 11,6÷37,1	13; 10,7÷13,2	0,022
Тропонин I (нг/мл)	<0,2	<0,2	-
Кортизол (нмоль/л)	306,5; 184÷472	321,5; 262÷426	0,388
КР (баллы)	2; 1÷3	0; 0÷0	0,000

Таблица 5 - Частота отклонения от ПДЗ маркеров СВР у пациентов с АС
и хроническим течением РеА

Показатель	Группы	
	АС % (число превышений/n)	РеА (хроническое течение) % (число превышений/n)
CRP	46,15% (12/26)*	33,33% (5/15)*
Фибриноген	53,33% (16/30)*	53,33% (8/15)*
IL-6	34,61% (9/26)*	13,33% (2/15)
IL-8	23,08% (6/26)*	13,33% (2/15)
IL-10	3,85% (1/26)	6,67% (1/15)
TNF α	76,92% (20/26)*	53,33% (8/15)*
Миоглобин	30,77% (8/26)*	13,33% (2/15)
Тропонин I	0% (0/26)	0% (0/15)
Кортизол (снижение)	11,53% (3/26)*	13,33% (2/15)
Кортизол (превышение)	3,85% (2/26)*	20% (3/15)
D-димеры	15,38% (4/26)*	26,67% (4/15)*
СОЭ	76,92% (20/26)*	53,33% (8/15)*

Примечание: частота отклонения от ПДЗ показателей в контрольной группе 0%, кроме IL-8, TNF α , миоглобин (по 2% (1/50)). Между группами АС и РеА различия во всех случаях недостоверны, * - достоверные различия с контрольной группой.

В группе больных АС имелось достоверное повышение уровня острофазовых показателей (CRP, СОЭ, фибриноген), провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 TNF α), очевидные различия по интегральному показателю СВР – КР, повышение уровня миоглобина относительно контрольной группы. Кроме того, отмечалось достоверно более частое повышение уровня D-димеров и снижение показателя кортизола. В выделенных подгруппах с разной выраженностью функционального нарушения (по уровню BASDAI), разной длительностью заболевания (более и менее 10 лет), разной клинической формой (аксиальной и периферической) не выявлено статистически значимых различий ни по одному из

исследуемых показателей. В подгруппе с высокой активностью заболевания (BASDAI $>$ 4) выявлен более высокий уровень TNF α относительно подгруппы с низкой активностью (BASDAI $<$ 4) (в группе с высокой активностью 10,5; 9 \div 13 (6,7-61,1) пг/мл, с низкой активностью - 7,5; 6,2 \div 10,5 (5,4-41,2) пг/мл; $p=0,043$).

В группе больных АС наблюдались уровни реактивности от 0 до 2; УР-0 - у 42,3%, УР-1 - у 34,6%, УР-2 - у 23,1% пациентов; в то время как в контрольной группе в 100% фиксировался УР-0 (отсутствие СВР).

Имелись достоверные корреляции КР с индексами BASDAI ($S=0,666$; $p=0,000$) и ASDAS ($S=0,862$; $p=0,000$), но корреляционных связей КР с длительностью заболевания и выраженностью функционального нарушения не выявлено.

Согласно данным, полученным в результате применения шкалы ХрСВ, в группе больных АС установлены частоты развития основных частных феноменов типового патологического процесса. СВР (УР \geq 1) имела место у 57,7% пациентов, ДВС-феномен – у 15,4%, системная тканевая альтерация – у 3,8%, дистресс-реакция ГГНС – у 11,5% больных. Пациентов с АС можно разделить на 3 субпопуляции:

- 1) пациенты с отсутствием СВР – 42,3% (УР-0);
- 2) с наличием СВР, но отсутствием критериев ХрСВ – 42,3%;
- 3) с высокой вероятностью ХрСВ – 15,4%, все с УР-2 и показателем D-димеров $>$ 500 нг/мл (3 балла по шкале ХрСВ).

Данные, полученные при сравнении уровней и частоты превышения ПДЗ показателей в группе больных с острым течением РеА и контрольной группе, представлены в таблицах № 6 и 7. Выявлено достоверное повышение уровня острофазовых показателей (CRP, СОЭ, фибриноген), провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 TNF α), миоглобина, а также снижение содержания гемоглобина относительно контрольной группы. Кроме того, отмечалось достоверно более частое повышение уровня D-димеров, а также отклонения концентрации кортизола как в сторону повышения, так и снижения.

Таблица 6 - Сравнение уровней показателей у больных острым течением РеА и контрольной группе

Показатель	Группа		p
	Больные (Me, 25 и 75 процентиля)	Контроль (Me, 25 и 75 процентиля)	
CRP (мг/дл)	1,53; 0,2÷3,64	0,175; 0,1÷0,29	0,005
СОЭ (мм/ч)	33; 16÷46	2,5; 2÷5	0,000
Фибриноген (г/л)	4,81; 3,84÷4,62	2,64; 2,2÷2,86	0,005
Гемоглобин (г/л)	131; 122÷145,3	150; 146÷158	0,003
IL-8 (пг/мл)	7,75; 5÷109	5; 5÷5,1	0,003
IL-6 (пг/мл)	5,15; 2÷10,6	2; 2÷2	0,000
TNF α (пг/мл)	7,85; 4,8÷31,6	4; 4÷4,2	0,000
IL-10 (пг/мл)	<5	<5	1
Миоглобин (нг/мл)	20,2; 15,8 ÷23	13; 10,7÷13,2	0,000
Тропонин I (нг/мл)	<0,2	<0,2	-
Кортизол (нмоль/л)	594; 178÷765	321,5; 262÷426	0,135
KP	4; 2÷5	0; 0÷0	0,000

УР-0, имелся у 21,4% пациентов, УР-1 - у 42,9%, УР-2 - у 35,7% больных. Более высокие показатели УР при остром течении РеА не наблюдались.

При остром течении РеА выявлено наличие СВР у 78,6% больных, дистресс-реакции – у 14,3%, ДВС-феномена – у 21,4% пациентов. Признаков острого СВ у больных острым течением РеА не выявлено. У 21,4% пациентов выявлено наличие переходного состояния пред-СВ. Предполагается, что наличие переходного состояния пред-СВ может явиться предиктором развития ХрСВ при хронизации РеА.

Таблица 7 - Частота отклонений от ПДЗ исследуемых показателей при остром течении РеА и в контрольной группе

Показатель	Группы		р
	Больные % (число превышений/n)	Контроль % (число превышений/n)	
CRP	57,14% (8/14)	0% (0/50)	0,000
СОЭ	85,71% (12/14)	0% (0/50)	0,000
Фибриноген	85,71% (12/14)	0% (0/50)	0,000
Гемоглобин	14,29% (2/14)	0% (0/50)	0,045
IL-6	50% (7/14)	0% (0/50)	0,000
IL-8	42,86% (6/14)	2% (1/50)	0,001
IL-10	0% (0/14)	0% (0/50)	1
Кортизол (повышение)	35,74% (5/14)	0% (0/50)	0,000
Кортизол (снижение)	21,43% (3/14)	0% (0/50)	0,009
TNF α	50% (7/14)	2% (1/50)	0,000
D-димеры	21,43% (3/14)	0% (0/50)	0,009
Миоглобин	14,29% (2/14)	2% (1/50)	0,118
Тропонин I	0% (0/14)	0% (0/50)	1

Данные, полученные при сравнении уровней и частоты превышения ПДЗ показателей в группе больных с хроническим течением РеА и контрольной группе, представлены в таблицах № 5 и 8. Выявлено статистически значимое повышение уровня острофазовых показателей СОЭ и фибриногена, а также достоверно более частое превышение ПДЗ CRP, увеличение содержания провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α), а также снижение концентрации гемоглобина относительно контрольной группы. Кроме того, отмечалось достоверно более частое повышение уровня D-димеров.

Таблица 8 - Сравнение уровней показателей у больных с хроническим течением РеА и контрольной группе

Показатель	Группа		р
	Больные (Ме, 25 и 75 процентиля)	Контроль (Ме, 25 и 75 процентиля)	
CRP (мг/дл)	0,22; 0,11÷1,1	0,175; 0,1÷0,29	0,282
СОЭ (мм/ч)	17; 8÷39	2,5; 2÷5	0,002
Фибриноген (г/л)	3,52; 3,3÷4,62	2,64; 2,2÷2,86	0,013
Гемоглобин (г/л)	121; 116÷149,4	150; 146÷158	0,035
IL-6 (пг/мл)	<2; <2÷3,3	<2; <2÷<2	0,032
IL-8 (пг/мл)	<5; <5÷7,8	<5; <5÷5,1	0,107
TNF α (пг/мл)	8,2; 5÷11,2	<4; <4÷4,2	0,000
IL-10 (пг/мл)	<5	<5	0,121
КР (баллы)	1; 0÷2	0; 0÷0	0,000
Миоглобин (нг/мл)	15,4; 10,2÷19,7	13; 10,7÷13,2	0,104
Тропонин I (нг/мл)	<0,2	<0,2	-
Кортизол (нмоль/л)	376; 223÷635	321,5; 262÷426	0,204

Значения $УР \geq 1$ (признак СВР) встречались у 33,3% пациентов. $УР=0$, соответственно, имелся у 66,7% пациентов; $УР=1$ - у 26,7% , а $УР=2$ - у 6,6% пациентов. Более высокие показатели $УР$ не наблюдались.

Согласно данным шкалы ХрСВ, признаки системного тканевого повреждения в группе с хроническим течением РеА не обнаружены. Дистресс-реакция выявлена у 33% больных, ДВС-феномен – у 27%. Исследуемую группу можно разделить на три составляющие: 1) пациенты с отсутствием СВР – 67%; 2) с наличием СВР, но отсутствием критериев ХрСВ – 20% больных; 3) с высокой вероятностью ХрСВ - 13% (2 пациента – А и В): А – $УР=1 + D\text{-димеры} > 500 \text{ нг/мл} + \text{кортизол} < 100 \text{ нмоль/л}$ (3 балла по шкале ХрСВ); В – $УР=2 + D\text{-димеры} > 500 \text{ нг/мл} + \text{кортизол} > 690 \text{ нмоль/л}$ (4 балла по шкале ХрСВ).

Приведено сравнение распространенности частных феноменов ХрСВ при АС и хроническом течении РеА. Статистически значимых различий как по уровням отдельных изучаемых показателей, так и по частоте выявления частных критериев ХрСВ не получено (таблица 5).

В результате исследования показано, что при АС и хроническом течении РеА преобладает типовой патологический процесс классическое воспаление с отдельными системными проявлениями. У небольшой доли пациентов с высокой вероятностью наличия ХрСВ отмечается первая (пограничная) стадия данного типового патологического процесса, характеризующаяся относительно невысокими уровнями СВР (до УР-2), часто с проявлениями ДВС, реже - дистресс-реакции ГГНС, но отсутствием феномена тканевого повреждения и признаков прогрессирующей хронической полиорганной недостаточности, ассоциированной с развитием ХрСВ [Гусев Е.Ю., и др. 2008.] (рисунок 1).

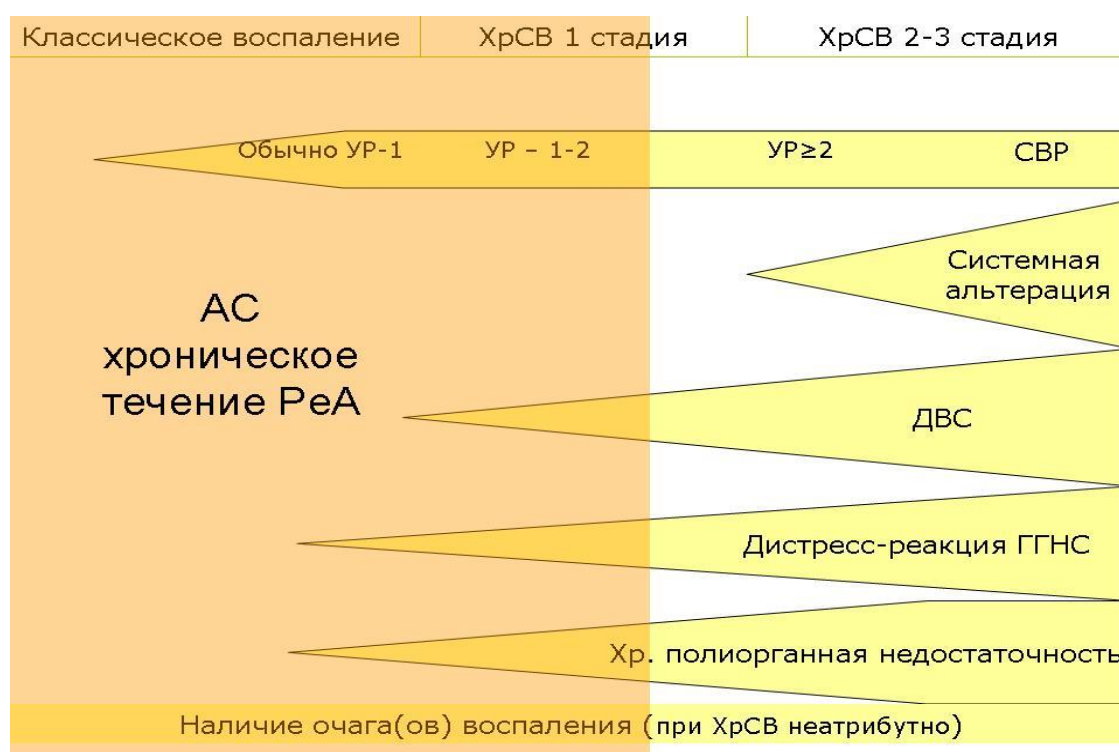


Рисунок 1 - Характеристика патологического процесса при АС и хроническом течении РеА

Таким образом, в основе патогенеза спондилоартритов лежит типовой патологический процесс классического воспаления, но у части пациентов

отмечается развитие альтернативного типового патологического процесса - системного воспаления, что необходимо учитывать при формировании нозологических и синдромальных моделей, включающих в себя оценку состояния больного и выбор средств патогенетической терапии.

Выводы

1. Патологический процесс при спондилоартритах характеризуется развитием СВР, проявляющейся повышением уровня плазменных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF α), острофазным ответом, а в некоторых случаях признаками микротромбообразования и дистресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

2. При анкилозирующем спондилите и хроническом реактивном артрите выраженность и вероятность обнаружения отдельных показателей и интегральных критериев СВР (шкала КР/УР) и других феноменов системного воспаления сопоставимы.

3. Выявлена положительная корреляционная связь интегрального показателя СВР (КР) и индексов активности - BASDAI и ASDAS.

4. В целом, при спондилоартритах СВР, по данным использования шкалы ХрСВ, реализуется как системное проявление классического воспаления, и только у отдельных пациентов (менее 20%) выявляются пограничные признаки системного воспаления – наличие относительно высокого уровня СВР (УР-2) в сочетании с критерием микротромбообразования.

5 Острое течение реактивного артрита, по данным использования шкалы СВ, характеризуется развитием процесса классического воспаления, но у 21% пациентов выявляются признаки пограничного состояния – предсистемного воспаления, что в условиях хронизации процесса может являться патогенетической основой для последующего развития хронического системного воспаления.

Практические рекомендации

1. Большая коррелируемость индекса ASDAS с параметрами СБР позволяет рекомендовать его использование как более эффективного критерия активности АС по сравнению с индексом BASDAI.

2. Апробированные в работе подходы изучения системного воспаления целесообразно использовать как методологическую основу для разработки перспективных клинико-лабораторных критериев протоколов ведения больных спондилоартритами, а шкалу КР\УР рекомендовать в качестве дополнительного критерия активности патологического процесса при оценке динамики течения этих заболеваний.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Иванов Д.В. Интегральная оценка системной воспалительной реакции при анкилозирующем спондилите / Д.В. Иванов, Л.А. Соколова, Е.Ю. Гусев // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2010. - № 2/1 (29). – С. 138-139.

2. Иванов Д.В. Интегральный подход к оценке течения системной воспалительной реакции при ревматических заболеваниях / Д.В. Иванов, Л.А. Соколова, Е.Ю. Гусев и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. - № 2. – С. 55-58.

3. Иванов Д.В. Сравнительная характеристика системной воспалительной реакции при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите / Д.В. Иванов, Е.Ю. Гусев, Л.А. Соколова и др. // Уральский медицинский журнал. - 2010. - №10. – С. 72-76.

4. Иванов Д.В. Сравнительный анализ системной воспалительной реакции при ревматических заболеваниях / Д.В. Иванов, Л.А. Соколова, Е.Ю. Гусев и др. // Уральский медицинский журнал. – 2011. - № 6. – С. 100-105.

Публикации в других изданиях

5. Иванов Д.В. Интегральный подход к оценке системной воспалительной реакции при аутоиммунных воспалительных заболеваниях / Д.В. Иванов, Л.А. Соколова, Е.Ю. Гусев // V национальный конгресс терапевтов: сб. материалов. – М., 2010. - С.280.

6. Иванов Д.В. Мониторинг течения хронического системного воспаления при анкилозирующем спондилите / Д.В. Иванов // Инновационные технологии в здравоохранении: молекулярная медицина, клеточная терапия, трансплантология, реаниматология, нанотехнологии: материалы междунар. науч. шк. для молодёжи. – Екатеринбург, 2009. – С. 100-101.

7. Иванов Д.В. Системные поражения при анкилозирующем спондилите. // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 65-й всерос. науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов с междунар. участием (Екатеринбург, 14-15 апр. 2010 г.). Екатеринбург, 2010. – С. 84-86.

8. Иванов Д.В. Современные методы оценки системной воспалительной реакции при воспалительных заболеваниях суставов / Д.В. Иванов, Л.А. Соколова // Интеграция медицинской науки, практики и образования: сб. науч. ст. – Екатеринбург, 2010. – С. 102-104.

9. Иванов Д.В. Факторы некроза опухоли и их рецепторы / Д.В. Иванов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сб. науч. ст., тез. и сообщений 58-й межвуз. конф. молодых учёных и студентов (г. Екатеринбург, 23-24 апр. 2003г.). – Екатеринбург, 2003. - С. 303.

10. Иванов Д.В. Особенности цитокинового профиля больных аутоиммунными заболеваниями / Д.В. Иванов, Л.А. Соколова, Е.Ю. Гусев и др. // Материалы. II съезд ревматологов Урала (г. Екатеринбург, 5-6 дек. 2011 г.). – Екатеринбург, 2011. - С.65-70.

11. Иванов Д.В. Острофазовый ответ у больных анкилозирующим спондилитом / Д.В. Иванов, В.Е. Добротин, И.Ю. Маклакова / Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 64 межвуз. науч.-

практ. конф. молодых учёных и студентов с междунар. участием (г. Екатеринбург, 28-29 апр. 2009 г.). – Екатеринбург, 2009. – С. 59-60.

12. Плеханова Н.О. Сравнительная характеристика воспалительного ответа у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом / Н.О. Плеханова, Д.В. Иванов, П.Г. Гуров и др. // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 64-й межвуз. науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов с междунар. участием (г. Екатеринбург, 28-29 апр. 2009 г.). – Екатеринбург, 2009. - С. 49-50.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АС – анкилозирующий спондилит

ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИР – индекс реактивности

КР – коэффициент реактивности

ПДЗ – предельно допустимое значение

ПОН – полиорганная недостаточность

РеА – реактивный артрит

СВ – системное воспаление

СВР – системная воспалительная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПА – спондилоартрит

УР – уровень реактивности

ХрСВ – хроническое системное воспаление

ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (расчет баллов активности болезни при анкилозирующем спондилите)

BASDAI - Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index (Батский индекс активности болезни при анкилозирующем спондилите)

BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Батский функциональный индекс при анкилозирующем спондилите)

CRP – С-реактивный протеин

IL - интерлейкин

TNF α – фактор некроза опухоли альфа

**ИВАНОВ
ДМИТРИЙ ВИКТОРОВИЧ**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТНЫХ ФЕНОМЕНОВ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ И
РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук