

На правах рукописи

ЖУРАВЛЕВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА**

14.00.36 – аллергология и иммунология
03.00.13 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

ЕКАТЕРИНБУРГ - 2008

Работа выполнена в Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской Академии Наук

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Гусев Евгений Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор
Соколова Людмила Александровна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Козлова Светлана Николаевна
доктор биологических наук, доцент
Данилова Ирина Георгиевна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская
академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
г. Челябинск

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2008 года в _____ часов
на заседании диссертационного Совета Д 004.027.01 при Институте иммунологии и
физиологии Уральского отделения Российской академии наук по адресу: 620219, г.
Екатеринбург, ул. Первомайская, 91.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН
по адресу: 620041, г. Екатеринбург, ГСП-593, ул. Софьи Ковалев-
ской/Академическая, 22/20, с авторефератом - на сайте ИИФ УрО РАН
www.iip.uran.ru

Автореферат диссертации разослан _____ 200 ____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.А.Тузанкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время не вызывает сомнений возможность развития системного воспаления (СВ) при хронических деструктивных заболеваниях (Гусев Е.Ю. и др., 2001, 2006). В частности, наличие системной воспалительной реакции (СВР) и других феноменов СВ выявлено при ряде аутоиммунных заболеваний (Frode T.S. et al., 2005; Cai H. et al, 2005; Корякина Е.В. и др., 2001; Глазанова Т.В. и др., 2002). В то же время эти исследования разрозненны, посвящены изучению отдельных звеньев генерализованного воспалительного процесса, что обуславливается отсутствием общепринятой теории СВ как типового патологического процесса, имеющего общее патогенетическое ядро как при остром, так и при хроническом характере своего развития. Известные критерии синдрома СВР, развивающегося при острых критических заболеваниях (Bone R.C., 1992), для анализа хронической патологии, в целом, не эффективны. Рассмотрение патогенеза системных аутоиммунных заболеваний с позиции хронического системного воспаления (ХрСВ) позволит разработать универсальные критерии оценки качественного состояния больного и мониторинга проводимой терапии. В свою очередь, подходящей нозологической единицей для изучения ХрСВ служит ревматоидный артрит (РА), поскольку он является распространенным (0,6-1,3% населения) системным аутоиммунным заболеванием, с поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и внутренних органов (Насонов Е.Л., 2004; Олюнин Ю.А., 2005). Согласно современным представлениям, ведущая роль в патогенезе РА принадлежит клеточно-опосредованному и гуморальному аутоиммунному ответу (Berek C., 2005; Blass S., 2001), а также системным нарушениям микроциркуляции и гемореологии (Cogalgi S. et al., 2002; So A.K. et al., 2003). В то же время, ранее РА не описывался с позиции ХрСВ.

Между тем, учитывая общепризнанный факт функциональной перестройки регуляторных систем организма в онтогенезе (Черешнев В.А. и др., 2002), остается дискуссионным вопрос о наличии физиологического оптимума исследуемых показателей у лиц пожилого возраста. Особого внимания заслуживает также установле-

ние нормативных значений (с учетом условности этого термина) параметров, рассматриваемых нами в качестве маркеров ХрСВ с учетом фактора пола.

Цель исследования: расшифровка патогенеза ревматоидного артрита с позиции системного воспаления как типового патологического процесса и характеристика экспрессии маркеров системной воспалительной реакции в физиологических условиях с учетом пола и возраста.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности физиологической экспрессии маркеров цитокинового и острофазного ответов, активации лейкоцитов, показателей стресс-реакции и тканевого микроповреждения в зависимости от пола и возраста.
2. Исследовать острофазный ответ, цитокиновый профиль, наличие маркеров тромбинемии, экспрессию маркеров тканевой деструкции и стресс-реакции нейроэндокринной системы у пациентов с различными вариантами течения ревматоидного артрита.
3. Оценить влияние глюкокортикоидной противовоспалительной терапии на изучаемые показатели.
4. Оценить перспективность использования интегральных показателей системной воспалительной реакции в качестве критериев эффективности проводимой терапии ревматоидного артрита.
5. Охарактеризовать патогенетическую значимость развития хронического системного воспаления при ревматоидном артрите.

Научная новизна. Впервые проанализированы уровни физиологической продукции маркеров СВР в возрастном и половом аспектах. С позиции ХрСВ рассмотрен патогенез ревматоидного артрита, комплексно исследованы его основные феномены: СВР, системная активация лейкоцитов, хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), стресс-реакция нейроэндокринной системы и тканевое микроповреждение, а также ориентировочно определены стадии этого интегрального процесса у пациентов с РА. С позиции типового патологического процесса предложены и апробированы новые, в том числе и

интегральные, критерии оценки проводимого лечения. Новым является также сравнение эффективности интегральных показателей СВР и общепринятых критериев активности РА с различными вариантами течения и лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования расширяют теоретические представления об онтогенетических и половых особенностях гомеостаза. Изучение экспрессии маркеров ХрСВ имеет фундаментальное теоретическое значение в качестве принципиально нового подхода к расшифровке патогенеза системных аутоиммунных заболеваний, в том числе РА, с позиции ХрСВ, а также вносит практический вклад в разработку новых критериев мониторинга течения данной патологии.

Внедрение результатов исследования. Основные положения диссертации используются в научных исследованиях Межведомственной проблемной лаборатории «Системное воспаление». Материалы диссертации положены в основу 2 патентов и 1 заявки на изобретение, на которую получено положительное решение на выдачу патента.

Апробация материалов диссертации и публикации. Результаты исследований представлены на 60-й межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2005, 2006 гг.), Первом Российском Научном Форуме «Демидовские чтения на Урале» (г. Екатеринбург, март 2006г.), заседании общества терапевтов г. Екатеринбурга (г. Екатеринбург, сентябрь 2005г.).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ – 5, получены 2 патента на изобретение и 1 положительное решение на выдачу патента.

Положения, выносимые на защиту:

1. Возрастные и половые особенности гомеостаза сами по себе не являются факторами, провоцирующими возникновение основных феноменов хронического системного воспаления, но онтогенетические изменения иммунного статуса в пожи-

лом возрасте могут служить дополнительными факторами риска для их возникновения.

2. В патогенезе ревматоидного артрита существенную роль играют гиперцитокинемия, острофазный ответ, внутрисосудистая активация лейкоцитов, дистресс-реакция нейроэндокринной системы, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, выраженность которых зависит от вариантов течения и лечения заболевания.
3. Интегральные показатели системной воспалительной реакции (коэффициент реактивности – КР и уровень реактивности – УР) являются наиболее эффективными критериями оценки стационарно проводимой терапии ревматоидного артрита при сопоставлении как с более частными признаками системной воспалительной реакции, так и с общепринятыми шкалами оценки активности этого заболевания.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и списка используемой литературы, включающего 241 источник, в том числе 89 отечественных и 152 зарубежных. Работа иллюстрирована 8 рисунками, 32 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 42 пациента с клиническим диагнозом ревматоидный полиартрит, в том числе 90,5% женщин (средний возраст $53,1 \pm 14,3$ года), находившихся на стационарном лечении в Центральной городской больнице №6 г. Екатеринбурга. Диагноз устанавливался на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987г.). Клиническая характеристика больных включала в себя определение длительности заболевания, серологического варианта РА, активности заболевания по шкале DAS28, рентгенологической стадии РА (по Steinbrocker), степени функциональной недостаточности суставов, выявление внесуставных проявлений и сопутствующей патологии РА. Контрольную группу составили 50 практически здоровых людей (доноров крови), в том числе 48% женщин,

в которую вошли лица молодого (18-45 лет, n=39) и среднего возраста (46-55 лет, n=11), однако ввиду отсутствия достоверных ($0,2 \leq p \leq 0,9$) отличий по всем изучаемым показателям (по критерию Манна-Уитни), они были объединены в одну группу (средний возраст $34,1 \pm 10,4$ года). Забор крови и терапевтическое освидетельствование доноров проводилось на базе городского центра крови «Сангвис» в период с 2004 по 2005 гг. Для выявления особенностей гомеостаза при физиологическом старении сформирована группа сравнения, которую составили 18 пациентов, находившихся на диспансерном осмотре в Городской клинической больнице №40 г. Екатеринбурга: 7 (38,9%) женщин и 11 (61,1%) мужчин (61-74 года, средний возраст - $66,4 \pm 4,2$ года). Основными критериями включения обследуемых в данную группу явились отсутствие тяжелой хронической сердечной недостаточности (стадии 0 или 1), острых заболеваний, системных деструктивных хронических процессов (аутоиммунные заболевания, туберкулёз, гепатит, цирроз печени, онкологические заболевания, отсутствие в анамнезе инсультов и инфарктов миокарда), обострений хронических заболеваний. В качестве методологической основы выбрано ретроспективное исследование типа «случай-контроль».

Определение молекулярных маркеров ХрСВ в плазме крови проводилось иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе «Immulite» (Siemens Medical Solution Diagnostics, США) на базе лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН. В исследовании информативным считались не только абсолютные значения измеряемых показателей (в физических единицах), но и процент отклонений показателей в группах от предельно допустимых значений нормы (ПДЗ).

Регистрация частных феноменов ХрСВ:

1. Острофазный ответ оценивался на основании определения концентрации в плазме крови С-реактивного белка (CRP) (ПДЗ - 1 мг/дл) и липополисахаридсвязывающего белка (LBP) (ПДЗ - 20 мкг/мл).
2. Выраженность цитокинемии оценивали по концентрации плазменных уровней провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL): IL-1 β (ПДЗ - 5 пг/мл), IL-6

(ПДЗ - 5 пг/мл), IL-8 (ПДЗ - 10 пг/мл), IL-10 (ПДЗ - 5 пг/мл) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) (ПДЗ - 8 пг/мл).

3. В качестве маркера активации лейкоцитов и макрофагов определяли концентрации в плазме растворимой формы рецептора к IL-2 (sIL-2R): ПДЗ - 700 ед/мл, критерий СВР – превышение ПДЗ; эозинофильного катионного белка (ЕСР): ПДЗ – 8 нг/мл, критерий СВР – превышение 10 нг/мл; β_2 -микроглобулина (β_2 -m): ПДЗ - 2000 нг/мл, критерий СВР – превышение 3000 нг/мл (Гусев Е.Ю. и др., 2008).
4. Стресс-реакция нейроэндокринной системы оценивалась на основании значений концентраций в плазме крови кортизола: норма - 138-690 нмоль/л, критерий дистресс-реакции при ХрСВ – превышение 690 нмоль/л и адренокортикотропного гормона (АКТГ): ПДЗ - 40 нг/мл, критерий дистресс-реакции – превышение ПДЗ (Гусев Е.Ю. и др., 2006).
6. Оценка наличия и выраженности феномена повреждения клеточных мембран основывалась на значениях концентраций маркеров тканевого повреждения: миокард специфичной изоформы тропонина (тропонин I) (ПДЗ - 0,2 нг/мл, критерий альтерации – превышение ПДЗ) и миоглобина (ПДЗ - 25 нг/мл, критерий альтерации – уровень свыше 60 нг/мл) (Гусев Е.Ю. и др., 2008).
7. Развитие хронического ДВС-синдрома регистрировалось на основании выявления в плазме крови специфических продуктов тромбинемии - D-димеров в количестве не менее 0,5 мкг/мл при отсутствии тромбофлебитов и флеботромбозов (Папаян Л.П. и др., 2002) методом агглютинации латекса с использованием реактивов фирмы «Roche» (Франция).

Расчёт интегральных показателей СВР: коэффициент реактивности (КР) и уровень реактивности (УР) рассчитывались по методу, разработанному в лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (Гусев Е.Ю. и др., 2006, 2008). Согласно данному методу, КР определялся по уровню в системном кровотоке пяти наиболее значимых показателей. Для каждого из параметров с учетом его биологических особенностей и диагностической значимости определялись дозовые диапазоны значений. Точкой отсчёта при этом являлась верх-

няя граница ПДЗ для каждого фактора, затем определялась кратность её превышения при патологии. Каждому диапазону концентраций показателя присваивали определённое значение индивидуального индекса реактивности (таблица 1).

Таблица 1 – Расчёт индивидуальных индексов реактивности

Показатель (ПДЗ)	Значения индексов реактивности для каждого фактора						
	0	1	2	3	4	5	6
IL-8 (10 пг/мл)	<1 (<10)	1-2,5 (10-25)	2,5-10 (250-100)	10-50 (100-500)	50-250 (500-25000)	>2500	
IL-6 (5 пг/мл)	<1 (<5)	1-2 (5-10)	2-8 (10-40)	8-40 (40-200)	40-200 (200-1000)	>200 (>1000)	
TNF α (8 пг/мл)	<1 (<8)	1-2 (8-16)	2-5 (16-40)	5-20 (40-160)	20-100 (160-800)	>100 (>800)	
IL-10 (5 пг/мл)	<1 (<5)	-	1-2 (5-10)	2-5 (10-25)	5-20 (25-100)	20-100 (100-500)	>100 (>500)
CRP (1,0 мг/дл)	<1,0	1-3	3-15	>15	-	-	-

Примечание: ПДЗ - предельно допустимое значение нормы; IL – интерлейкин; TNF α – фактор некроза опухоли альфа; CRP – С-реактивный белок. Числами за скобкой показаны степень превышения ПДЗ, а в скобках - конкретные значения показателей применительно к используемому методу.

Затем в результате суммации трех наибольших индексов реактивности вычисляли значения КР (от 0 до 16 баллов), которые при оценке значимости СВР у конкретного больного классифицировали до определённых уровней реактивности (УР), а именно:

УР-0 (КР: 0-1 балл) – уровень нормы;

УР-1 (КР: 2-4 балла) – маргинальный, практически исключает развитие острого СВ, но возможен при ХрСВ, при острых процессах характерен для протективной СВР в ответ на локальное повреждение;

УР-2 (КР: 5-7 баллов) – некритический, пограничное состояние для развития острого СВ, характерен для развития ХрСВ;

УР-3 (КР: 8-10 баллов) – условно критический, с высокой вероятностью развития острого СВ; при хронических процессах подтверждает наличие СВ.

УР-4 (КР: 11-13 баллов) – критический, определяет высокий риск развития полиорганной недостаточности, ассоциированной с острым СВ; характеризует нетипичные, гиперреактивные варианты развития ХрСВ.

УР-5 (КР: 14-16 баллов) – абсолютно критический, определяет декомпенсированные варианты острого СВ, для хронических процессов не характерен.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows. В ходе анализа определялись основные статистические характеристики: среднее значение (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), а также минимальные (min) и максимальные (max) значения для каждого показателя. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Манна-Уитни (U тест) и χ^2 . Исследование взаимосвязи между параметрами проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (S). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастные и половые особенности нормативных значений исследуемых показателей системной воспалительной реакции

В качестве характерных признаков развития СВ нами рассматривается: гиперцитокинемия, острофазный ответ, дистресс-реакция нейроэндокринной системы, внутрисосудистая активация лейкоцитов, микротромбообразование и микроповреждения клеточных мембран. Анализ литературных источников показал, что отдельные маркеры этих процессов выявляются как при клинически выраженной патологии, так и при возрастных изменениях метаболизма (Семенков В.Ф. и др., 2004; Ляшенко А.А., 2003). Кроме того, открытым остается вопрос о межполовых различиях изучаемых показателей у практически здоровых людей. Сравнительный анализ исследуемых лабораторных параметров показал наличие в пожилом возрасте более выраженного острофазного ответа, вероятно, связанного с латентно протекающими

хроническими воспалительными процессами различного генеза (таблица 2). Так, из данных литературы известно, что увеличение концентрации CRP у пожилых людей коррелирует с повышенным риском развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (Matthias T., 2005; Lepper P.M. et al., 2007). Достоверное увеличение концентрации в этой группе только одного провоспалительного цитокина (IL-8) не позволяет констатировать развитие феномена гиперцитокинемии, и, вероятно, обусловлено повышенным риском развития у пожилых людей атеросклероза, поскольку известно, что IL-8 более интенсивно продуцируется активированными эндотелиальными клетками, чем другие исследуемые нами цитокины (Baggiolini M et al., 1997; Симбирцев А.С., 1999).

Несмотря на повышение уровня β_2 -микроглобулина - маркера системной активации лейкоцитов (Revillard J.P. et al., 1982), его концентрация превышала 3000 нг/мл (критерий СВР) только в одном случае в группе сравнения (таблица 3). Кроме того, данный феномен у большинства лиц этой группы не подтверждался со стороны других маркеров СВР – ESR и sIL-2R. По-видимому, повышение сывороточной концентрации β_2 -микроглобулина у пожилых людей ассоциировано с возрастными нарушениями функций почек, поскольку с ними связано выведение данного белка из организма (Ефремовцева М.А. и др., 2002; Кроткова И.Ф., 1987). Зафиксированное умеренное повышение уровня миоглобина у пожилых людей относительно контрольных значений (не достигавшее, однако, критерия СВР - 60 нг/мл), вероятно, связано с локальными деструктивными процессами в мышечной ткани (Вехова Е.В., 2000). Маркеры другого феномена СВ – системного микротромбообразования (D-димеры > 0,5 мкг/мл) не выявлены ни в одном случае в обеих группах. Кроме того, несмотря на повышенный уровень кортизола у пожилых людей, его значения, как и АКТГ, ни в одном случае не превышали ПДЗ.

Таблица 2 – Значения показателей развития системной воспалительной реакции в исследуемых группах (M±σ)

Показатель	Группа контроля	Группа сравнения	Больные РА до стационарного лечения	Больные РА после стационарного лечения
IL-6 (пг/мл)	2,02±0,45 ^{2,3,4}	2,08±0,51 ^{1,3}	18,97±20,32 ^{1,2,4}	7,53±11,53 ^{1,3}
IL-8 (пг/мл)	5,58±1,56 ^{2,3,4}	8,59±4,15 ¹	34,83±59,77 ¹	9,26±8,15 ¹
TNFα (пг/мл)	4,33±1,03 ³	8,09±14,29	14,66±17,60 ¹	8,12±8,31
IL-1β (пг/мл)	<5	<5	5,59±2,17 ¹	<5
IL-10 (пг/мл)	<5	<5	<5	<5
CRP (мг/дл)	0,25±0,23 ^{2,3,4}	0,53±0,56 ^{1,3}	2,11±1,55 ^{1,2}	2,02±3,90 ¹
LBP (мкг/мл)	9,27±4,42 ^{2,3}	17,78±4,98 ¹	18,86±6,51 ¹	не определяли
sIL-2R (ед/мл)	315,6±101,2 ³	382,4±137,5 ³	1178,2±1248,7 ^{1,2}	не определяли
β2-m (нг/мл)	1508,4±232,1 ^{2,3,4}	2148,2±652,0 ^{1,4}	2445,3±586,5 ^{1,4}	1788,4±511,1 ^{1,2,3}
ЕСР (нг/мл)	3,87±1,61 ^{2,3}	6,23±2,63 ^{1,4}	6,48±5,57 ^{1,4}	4,36±4,90 ^{2,3}
Миоглобин (нг/мл)	13,56±4,22 ^{2,3}	24,58±7,18 ^{1,3,4}	18,83±8,23 ^{1,2,4}	14,35±8,27 ^{2,3}

Примечание: здесь и в таблицах 3-5: M – среднее значение; σ – стандартное отклонение; РА – ревматоидный артрит; IL – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухоли; CRP – С-реактивный белок; LBP – липополисахаридсвязывающий белок; sIL-2R – растворимый рецептор к IL-2; β2-m – β2-микроглобулин; ЕСР – эозинофильный катионный белок; <5 – уровень цитокина в крови ниже чувствительности метода (5пг/мл); ¹ - наличие достоверных отличий от группы контроля; ² - наличие достоверных отличий от группы сравнения; ³ - наличие достоверных отличий от группы больных РА (до стационарного лечения); ⁴ - наличие достоверных отличий от группы больных РА (после стационарного лечения). Значения показателей, не достигавших нижней границы чувствительности прибора, принимались за (x-0,1), где x – значение нижней границы чувствительности теста.

Таблица 3 – Частота выявления критериев системного воспаления в исследуемых группах

Показатель	Критерий системного воспаления	Группа контроля	Группа сравнения	Больные РА до стационарного лечения	Больные РА после стационарного лечения
IL-6	>5 пг/мл	0% ^{3,4}	0% ^{3,4}	65,4% ^{1,2,4}	25% ^{1,2,3}
IL-8	>10 пг/мл	2% ^{2,3,4}	27,8% ^{1,4}	34,6% ^{1,4}	12,5% ^{1,2,3}
TNFα	>8 пг/мл	2% ^{3,4}	5,6% ^{3,4}	46,2% ^{1,2,4}	25% ^{1,2,3}
IL-1β	>5 пг/мл	0% ³	0% ³	13,3% ^{1,2,4}	0% ³
IL-10	>5 пг/мл	0%	0%	0%	0%
sIL-2R	>700 ед/мл	0% ³	0% ³	52,9% ^{1,2}	не определяли
β2-m	>3000нг/мл	0% ^{2,3}	5,6% ^{1,3,4}	19,2% ^{1,2,4}	0% ^{2,3}
ЕСР	>10 нг/мл	0% ^{2,3,4}	5,6% ¹	11,1% ¹	7,7% ¹
Миоглобин	>60 нг/мл	0%	0%	0%	0%
Тропонин I	>0,2 нг/мл	0%	0%	7,7% ^{1,2}	6,25% ^{1,2}
D-димеры	>0,5 мкг/мл	0%	0%	50% ^{1,2}	62,5% ^{1,2}

Сопоставление исследуемых маркеров СВР в подгруппах мужчин и женщин показало их универсальный по отношению к полу характер (таблицы 4, 5), несмотря на известную роль половых гормонов в регуляции иммунного и воспалительного ответов (Кеворков Н.Н. и др., 1993; Tengstrand B. et al., 2003).

Таблица 4 – Значения показателей системной воспалительной реакции в подгруппах мужчин и женщин ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа контроля		Группа сравнения	
	Женщины (n=24)	Мужчины (n=26)	Женщины (n=7)	Мужчины (n=11)
CRP (мг/дл)	0,19±0,16	0,31±0,27	0,44±0,30	0,60±0,69
LBP (мкг/мл)	8,08±3,86	11,52±4,72*	17,46±4,98	17,98±5,21
sIL-2R (ед/мл)	286,5±93,5	340,6±102,9	358,6±114,6	397,6±153,6
β 2-m (нг/мл)	1557,6±255,8	1393,5±109,6	2107,9±335,0	2173,9±808,4
ЕСР (нг/мл)	4,05±1,80	3,40±0,95	6,13±2,59	6,30±2,78
Миоглобин (нг/мл)	13,93±3,51	13,23±4,82	22,90±5,23	25,65±8,25
Кортизол (нмоль/л)	370,9±147,8	328,5±108,5	456,6±143,1	390,2±117,4
КР (балл)	0,08±0,28	0±0	0,43±1,13	0,64±0,67

Примечание: * - наличие достоверных отличий ($p < 0,05$) между подгруппами мужчин и женщин внутри группы.

Таблица 5 – Частота выявления критериев системного воспаления в исследуемых группах

Показатель	Критерий СВ	Группа контроля		Группа сравнения	
		Женщины (n=24)	Мужчины (n=26)	Женщины (n=7)	Мужчины (n=11)
IL-6	>5 пг/мл	0%	0%	0%	0%
IL-8	>10 пг/мл	4,2%	0%	0%	45,4%*
TNF α	>8 пг/мл	4,2%	0%	14,3%	0%*
IL-1 β	>5 пг/мл	0%	0%	0%	0%
IL-10	>5 пг/мл	0%	0%	0%	0%
CRP	>1 мг/дл	0%	0%	0%	18,2%*
sIL-2R	>700 ед/мл	0%	0%	0%	0%
β 2-m	>3000нг/мл	0%	0%	0%	9,1%*
ЕСР	>10 нг/мл	0%	0%	0%	9,1%*
Миоглобин	>60 нг/мл	0%	0%	0%	0%
Тропонин I	>0,2 нг/мл	0%	0%	0%	0%
Кортизол	>690 нмоль/л	0%	0%	0%	0%
АКТГ	>40 пг/мл	0%	0%	0%	0%
D-димеры	>0,5 мкг/мл	0%	0%	0%	0%

Примечание: * - наличие достоверных отличий ($p < 0,05$) между подгруппами мужчин и женщин внутри группы.

В целом, при переходе на качественно более высокий уровень синтеза провоспалительных медиаторов у пожилых людей роль фактора пола не является определяющей. В то же время, повышенный уровень LBP у практически здоровых мужчин (до 55 лет) по сравнению с женщинами, вероятно, связан с повышенным риском у мужчин развития сердечно-сосудистых заболеваний и бронхо-легочной патологии (Matthias T., 2005). С этим, вероятно, связана и большая частота превышения нормальных уровней CRP и IL-8 у мужчин в группе пожилых людей.

Характеристика основных феноменов хронического системного воспаления у больных ревматоидным артритом

В качестве ключевого феномена ХрСВ нами рассматривается СВР, её регистрировали как на основании частных показателей, так и с помощью интегральных коэффициентов – КР и УР. Так, пациенты с РА до стационарного лечения, в целом, имели более выраженные цитокиновый и острофазный ответы по сравнению с таковыми в группах контроля и сравнения (таблицы 2, 3). Отсутствие различий между группами больных РА и группой сравнения по уровню IL-8, по-видимому, определяется особой ролью этого цитокина при развитии атеросклероза у пожилых людей.

Возможным следствием системных микроциркуляторных нарушений (явных при остром СВ или латентных при ХрСВ) является процесс вторичного повреждения клеточных мембран. У больных РА концентрация миоглобина превышала аналогичный показатель в группе практически здоровых людей, но не в группе сравнения. Кроме того, несмотря на превышение у части больных ПДЗ уровня миоглобина, он ни в одном случае не достигал значений, являющихся критериями СВ. Данный факт свидетельствует об отсутствии при РА феномена системного повреждения мышечной ткани, больше характерного для острого СВ (Гусев Е. Ю. и др., 2008).

Маркеры системного микротромбообразования (D-димеры $> 0,5$ мкг/мл) при РА выявлялись более, чем в половине случаев, что дополнительно свидетельствует о развитии у этих пациентов ХрСВ. Наличие феномена системной активации лейко-

цитов у пациентов с РА регистрировалось на основании выявления его маркеров: β_2 -микроглобулина, ESR и sIL-2R (таблица 3).

Анализ значений КР показал, что больные РА характеризуются, в среднем, большей выраженностью СВР по сравнению с контрольной группой и пациентами, вошедшими в группу сравнения. Однако ключевой задачей интегральных показателей при клиническом обследовании является качественная оценка выраженности СВР, а именно, определение значения УР у конкретного больного (таблица 6). Анализ распределения лиц контрольной группы и группы сравнения по УР выявил, что для данного контингента обследуемых (в 100% случаев у доноров и в 88,9% случаев у пожилых людей) развитие СВР не характерно (УР-0). В то же время, у 11,1% лиц в группе сравнения выявлялся маргинальный уровень СВР - УР-1. У 34,6% больных РА до стационарного лечения выявлены УР-2-3, являющиеся критериями ХрСВ. При этом пациенты после стационарного лечения характеризовались меньшей выраженностью СВР по сравнению с группой больных, только поступивших в стационар, прежде всего, по отсутствию УР-2 и УР-3. Примечательно, что интегральные показатели СВР оказались более чувствительны к проведенной в условиях стационара терапии (таблица 6), чем частные критерии СВ (таблица 3).

Таблица 6 – Значения интегральных показателей в исследуемых группах

Группа	КР (балл)		Распределение УР (%)			
	М±σ	Me	0	1	2	3
Группа контроля, n=50	0,04±0,20 ^{2,3,4}	0	100	0	0	0
Группа сравнения, n=18	0,56±0,86 ^{1,3,4}	0	88,9	11,1	0	0
Больные РА до лечения, n=26	3,50±2,37 ^{1,2,4}	4,0	23,1	42,3	30,8	3,8
Больные РА после лечения, n=16	1,69±1,58 ^{1,2,3}	2,0	43,8	56,2	0	0

Примечание: КР - коэффициент реактивности; УР – уровень реактивности; М - среднее значение; σ – стандартное отклонение; Me – медиана выборки; РА – ревматоидный артрит; ¹ - наличие достоверных отличий от группы контроля; ² - наличие достоверных отличий от группы сравнения; ³ - наличие достоверных отличий от группы больных РА (до стационарного лечения); ⁴ - наличие достоверных отличий от группы больных РА (после стационарного лечения).

Что касается развития стресс-реакции, то при ее оценке у больных РА необходимо учитывать наличие системной глюкокортикоидной (ГК) терапии. Так, у 16,7% больных РА, не принимавших системно препараты ГК, уровни АКТГ и кортизола превышали порог физиологической стресс-реакции (таблица 7). В то же время у пациентов, принимавших глюкокортикоиды, уровень эндогенного кортизола, напротив, снижался по принципу отрицательной обратной связи ниже ПДЗ (<138 нмоль/л) в 44,4%, а повышался (>690 нмоль/л) только в 5,6%. Вероятно, вследствие этих эффектов применение системной ГК-терапии, в целом, не оказало значимого эффекта на выраженность других феноменов ХрСВ. Достоверные, но разнонаправленные, отличия выявлены только в отношении уровня CRP (1,3±1,4 мг/дл у больных, не принимающих препараты ГК; 3,1±3,5 мг/дл при наличии системной ГК-терапии) и повышенной концентрации IL-1β, зарегистрированной в 33,3% случаев у пациентов, не принимающих системно препараты ГК, и только в 9,1% случаев – при приеме ГК.

Таблица 7 – Значения маркеров стресс-реакции в разных группах

Группа	Кортизол				АКТГ
	М±σ (нмоль/л)	Ме	>690 нмоль/л (%)	<138 нмоль/л (%)	>40 пг/мл (%)
Группа контроля, n=50	348,9±129,3 ^{2,3}	321,5	0% ^{3,4}	0% ⁴	0% ³
Группа сравнения, n=18	416,0 ±128,2 ^{1,4}	380,5	0% ^{3,4}	0% ⁴	0%
Больные РА (без ГК-терапии), n=24	519,1±209,3 ^{1,4}	507,5	16,7% ⁴	0% ⁴	16,7%
Больные РА (терапия ГК), n=18	294,9±280,3 ^{2,3}	246,5	5,6% ³	44,4%	0% ³

Примечание: АКТГ – адренкортикотропный гормон; РА – ревматоидный артрит; ГК – глюкокортикоид; М - среднее значение; σ – стандартное отклонение; Ме – медиана выборки; ¹ - наличие достоверных отличий от группы контроля; ² - наличие достоверных отличий от группы сравнения; ³ - наличие достоверных отличий от группы больных РА (без ГК-терапии); ⁴ - наличие достоверных отличий от группы больных РА (терапия ГК).

Оценка стадий ХрСВ проводилась согласно методу, ранее разработанному в нашей лаборатории (Гусев Е.Ю., 2006). Основываясь на динамике изменений УР (в течение месяца), наличии дополнительных критериев СВР и маркеров хронического

ДВС-синдрома, можно выделить четыре степени СВР, характеризующие процесс хронического системного воспаления:

1-я степень СВР: колебания УР-0-1, наличие признаков хронического ДВС-синдрома при УР-0; развитие дистресса не характерно.

2-я степень СВР: колебания УР-0-2 или УР-0-1 при наличии устойчивых признаков хронического ДВС-синдрома; могут выявляться маркеры внутрисосудистой активации лейкоцитов и эндотелиоцитов.

3-я степень: колебания УР-0-3 или УР-1-2; в большинстве случаев выявляются дополнительные маркеры СВР.

4-я степень: колебания УР до 4-5 баллов или наличие концентрации IL-10 более 5 ПДЗ при более низких значениях УР.

Определение степени устойчивости СВР является одним из условий решения более принципиальной задачи – характеристики стадий развития ХрСВ:

0-я стадия (стадия риска развития ХрСВ): наличие аутоиммунных, хронических деструктивных инфекционных и соматических заболеваний при наличии 1-й степени СВР;

1-я стадия (компенсированная): 2-я степень СВР или 1-я на фоне пролонгированной противовоспалительной гормональной терапии; наличие маркеров дистресса и системного повреждения не характерно.

2-я стадия (стадия неустойчивой компенсации): 3-я степень СВР или 2-я степень на фоне пролонгированной противовоспалительной терапии, в отдельных случаях выявляются значения концентрации кортизола (>690 нмоль/л), превышающие уровень физиологического стресса (на фоне ГК-терапии характерно снижение уровня кортизола) и маркеры системного повреждения. Как правило, эта стадия развивается в присутствии конкретных триггерных факторов ХрСВ (инициирующего системного повреждения), включая и развитие системного аутоиммунного процесса.

3-я стадия (субкомпенсированная): 4-я степень СВР, а также 3-я степень на фоне пролонгированной противовоспалительной терапии или клинических проявлений хронических органических дисфункций с установленной связью с СВР.

Стадия неполной ремиссии ХрСВ: понижение значения стадии до 1-й или 2-й с более высоких значений или до 0-стадии на фоне пролонгированной противовоспалительной терапии (гормоны, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты).

Стадия полной ремиссии: понижение значения стадии до 0-й с более высоких значений без необходимости пролонгированного использования противовоспалительной терапии.

С этих позиций показано, что РА сопровождается развитием или наличием риска развития ХрСВ по определению (наличие системного аутоиммунного заболевания), однако его выраженность у разных больных различна (вероятно, это связано с «избирательным» эффектом проводимой терапии и с другими особенностями развития заболевания). Большинство больных РА находились на 1-2 стадиях ХрСВ (таблица 8). При этом четкая дифференциация стадий в данном случае затруднена из-за отсутствия мониторинга процесса, однако можно отметить, что ко 2-й стадии относится не менее 7 (26,9%) пациентов до стационарного лечения. У 18,75% больных после лечения в стационаре выявлены маркеры хронического ДВС-синдрома и других феноменов ХрСВ на фоне УР-0. Ввиду отсутствия динамического исследования, невозможно оценить уровень выраженности СВР у данного контингента больных до проведенного стационарного лечения, однако, как показано выше, значения УР подвержены влиянию проводимой терапии (после стационарного лечения значения этого показателя достоверно снижались). Данный факт послужил основанием для установления у этих больных стадии неполной ремиссии ХрСВ. Для оставшейся части больных проявления ХрСВ не характерны, однако четкая дифференциация стадий ремиссии от 0-стадии также затруднена ввиду отсутствия мониторинга процесса и соблюдения протокола лечения. В то же время, в группе сравнения в 11,1% случаев регистрируется 0-стадия - стадия риска развития, но не очевидных проявлений ХрСВ (таблица 8), поскольку при УР-1 не выявлены другие критерии ХрСВ.

Таблица 8 – Стадии развития хронического системного воспаления в исследуемых группах

Стадия хронического системного воспаления	Группа сравнения, n=18	Больные РА до стационарного лечения, n=26	Больные РА после стационарного лечения, n=16
1-2 стадии	0%	76,9% ¹	56,25%
Стадия ремиссии	0%	0%	18,75%
0-стадия ²	11,1%	23,1%	25,0%

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ¹ – ко 2-й стадии относится не менее 26,9% пациентов. ² – применительно к РА невозможно четко дифференцировать стадии ремиссии от 0-стадии при отсутствии признаков ДВС (при УР-0) ввиду отсутствия мониторинга процесса.

Опираясь на проведенный анализ ХрСВ на примере РА, а также данные, полученные нами ранее при исследовании острых критических состояний (Гусев Е.Ю. и др., 2006; Gusev E.Y. et al., 2006), можно выявить ряд отличительных признаков ХрСВ, характерных для РА: развитие ХрСВ сопровождается относительно умеренным развитием СВР (преимущественно УР-1-2); не характерно наличие «жестких» противовоспалительных механизмов, ассоциированных с продукцией IL-10; свойственна высокая вероятность развития хронического ДВС-синдрома (примерно, в 50% случаев); признаки ДВС-синдрома резистентны к лечению основного заболевания; не характерно наличие повреждений мышечной ткани; системный прием низких доз глюкокортикоидов оказывает влияние на уровень кортизола в крови, но не на уровень большинства медиаторов СВР.

Результаты собственного исследования и литературные данные (Cutolo M. et al., 1999; Blass S., 2001; Frode T.S. et al., 2005; Cai H. et al, 2005; Корякина Е.В. и др., 2001; Глазанова Т.В. и др., 2002) позволили составить принципиальную схему патогенеза ХрСВ на примере РА (рисунок 1). В основе его развития лежит системный аутоиммунный процесс с продукцией аутоантител и образованием иммунных комплексов, которые активируют внутрисосудистые лейкоциты, систему комплемента и эндотелиоциты. Это, в свою очередь, запускает каскад патологических реакций, приводящий к развитию хронического ДВС-синдрома и СВР. В отдельных случаях развитие СВР провоцирует дистресс-реакцию нейроэндокринной системы. В сово-

купности наблюдаемые феномены приводят к латентным или клинически значимым органным дисфункциям, рассматриваемым в качестве самостоятельного феномена ХрСВ.

Проведенный сравнительный анализ позволил оценить эффективность использования маркеров СВ в качестве критериев дифференциации групп. Из данных таблицы 9 видно, что общепринятые критерии выраженности РА (шкала DAS28) хорошо отделяют только больных от здоровых, поскольку они больше ориентированы на оценку местных (суставных) проявлений (которые у длительно болеющих пациентов относительно стабильны), но не выраженности системных реакций. Среди маркеров СВР наиболее перспективны в этом отношении интегральные показатели, которые как факторы разделения эффективны во всех случаях и дифференцируют пациентов до и после стационарного лечения, а также больных с выраженной коагулопатией и без нее.

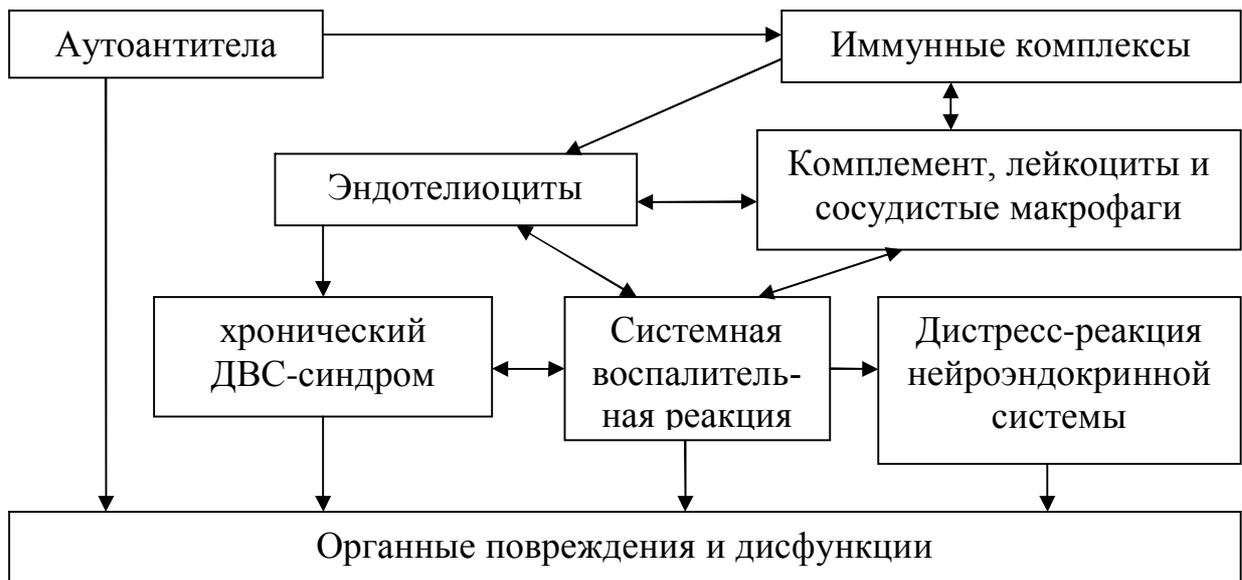


Рисунок 1 - Принципиальная схема патогенеза хронического системного воспаления на примере ревматоидного артрита

Примечание: ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Таблица 9 – Критерии разделения исследуемых групп

Принцип разделения групп	Показатели (в порядке увеличения p-level)
РА (до лечения) / группа контроля	DAS28, УР, КР, CRP, IL-6, sIL-2R, β_2 -микроглобулин, кортизол, LBP, IL-8, TNF α , ECP
РА (до лечения) / группа сравнения	DAS28, IL-6, УР, КР, sIL-2R, CRP, кортизол
РА (после лечения) / группа контроля	КР, УР, кортизол, IL-6, CRP, β_2 -микроглобулин, IL-8
РА (после лечения) / группа сравнения	миоглобин, кортизол, ECP, β_2 -микроглобулин, УР, КР
РА (до лечения) / РА (после лечения)	кортизол, β_2 -микроглобулин, IL-6, ECP, УР, КР
РА (терапия ГК) / РА (без ГК-терапии)	CRP
РА с коагулопатией / РА без коагулопатии	DAS28, УР, IL-8

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ГК – глюкокортикоид; DAS28 – шкала активности РА; УР – уровень реактивности; КР – коэффициент реактивности; CRP – С-реактивный белок; IL – интерлейкин; sIL-2R – растворимый рецептор к IL-2; LBP – липополисахаридсвязывающий белок; TNF – фактор некроза опухоли; ECP – эозинофильный катионный белок. Индекс DAS28 не рассчитывался у лиц, вошедших в группы контроля и сравнения (различия очевидны a priori).

Последующий множественный корреляционный анализ, проведенный между частными показателями ХрСВ, интегральным КР и шкалой DAS28 (таблица 10) подтвердил преимущество использования интегральных показателей ввиду низкого уровня корреляции между отдельными маркерами или ее отсутствия. КР систематизировал все параметры, что подтвердилось большим числом корреляционных связей (в том числе средней силы и сильных) КР с другими показателями, интегрируемыми в КР, а также скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и уровнем кортизола. Большое число корреляционных связей между кортизолом и другими параметрами, вероятно, объясняется универсальностью механизмов генерализованной стресс-реакции и ее связью с другими феноменами СВ. Из общепринятых методов оценки активности РА с исследуемыми медиаторами только значения СОЭ слабо коррелировали с IL-6, а также с интегральным показателем СВР – КР. Корреляции изучаемых показателей с давностью заболевания отсутствовали ($S \leq 0,3$; $p > 0,05$).

Таблица 10 – Значения достоверных корреляций между исследуемыми показателями у больных ревматоидным артритом

Показатель	Степень корреляции по диапазонам значений S ($p < 0,05$)		
	Низкая (S=0,4-0,59)	Средняя (S=0,6-0,79)	Высокая (S=0,8-1,0)
CRP	IL-6 (S=0,52), KP (S=0,55), СОЭ (S=0,56)	-----	-----
IL-6	кортизол (S=0,56), CRP (S=0,52), β_2 -микроглобулин (S=0,49), миоглобин (S=0,44)	-----	KP (S=0,80)
IL-8	TNF α (S=0,59), ECP (S=0,57), KP (S=0,47), кортизол (S=0,45)	миоглобин (S=0,67)	-----
TNF α	IL-8 (S=0,59), sIL-2R (S=0,54), миоглобин (S=0,49), кортизол (S=0,44)	KP (S=0,65)	-----
sIL-2R	TNF α (S=0,54)	-----	-----
ECP	IL-8 (S=0,57), миоглобин(S=0,52), кортизол (S=0,48)	-----	-----
β_2 -микроглобулин	кортизол (S=0,59), миоглобин (S=0,54), IL-6 (S=0,49)	-----	-----
миоглобин	кортизол (S=0,55), β_2 -микроглобулин (S=0,54), ECP (S=0,52), TNF α (S=0,49), IL-6 (S=0,44)	IL-8 (S=0,67)	-----
кортизол	β_2 -микроглобулин (S=0,59), IL-6 (S=0,56), миоглобин (S=0,55), KP (S=0,52), ECP (S=0,48), IL-8 (S=0,45), TNF α (S=0,44)	-----	-----
KP	IL-8 (S=0,47), кортизол (S=0,52), CRP (S=0,55), СОЭ (S=0,40)	TNF α (S=0,65)	IL-6 (S=0,80)
DAS28	-----	-----	-----
ФНС	R-стадия (S=0,52)	-----	-----
R-стадия	ФНС (S=0,52)	-----	-----
СОЭ	CRP(S=0,56), KP (S=0,40)	-----	-----

Примечание: S – коэффициент корреляции Спирмена; CRP – С-реактивный белок; IL – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухоли; sIL-2R – растворимый рецептор к IL-2; ECP – эозинофильный катионный белок; KP – коэффициент реактивности; DAS28 – шкала активности РА; ФНС – степень функциональной недостаточности суставов; R-стадия – рентгенологическая стадия РА; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Для оценки возможности снижения экономических затрат на лабораторное исследование проведено вычисление интегральных показателей по трем и четырем параметрам и сопоставление их со значениями KP и UP, полученными при вычислении по пяти показателям. Наименее информативными составляющими интегральных показателей при РА оказались IL-10 и IL-8. На основании проведенного анализа можно заключить, что при РА наиболее оптимален расчет KP и UP по четырем па-

раметрам (CRP, IL-6, IL-8, TNF α), когда ошибка расчета интегральных показателей составляет 0%. Однако в целях уменьшения экономических затрат при мониторинге выраженности СВР у пациентов с РА можно пренебречь ошибкой расчета УР по трем показателями (11,9%) и рассчитывать интегральные показатели только с учетом концентраций CRP, IL-6 и TNF α .

ВЫВОДЫ

1. Возрастной и половой факторы в физиологических условиях не оказывают существенного влияния на характер продукции показателей системного воспаления, превышение физиологического оптимума по некоторым показателям (IL-8, С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок, β_2 -микроглобулин, эозинофильный катионный белок, миоглобин, кортизол) в группе пожилых людей ни в одном случае не достигает критических значений для диагностики системного воспаления.
2. Аутоиммунный процесс при ревматоидном артрите характеризуется повышением в плазме крови концентрации молекулярных маркеров гиперцитокинемии (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), острофазного ответа (С-реактивный белок, липополисахарид-связывающий белок), активации лейкоцитов (эозинофильный катионный белок, β_2 -микроглобулин, растворимый рецептор к IL-2), микротромбообразования (D-димеры), в отдельных случаях и стресс-реакции (кортизол, адренкортикотропный гормон), но не маркеров альтерации мышечной ткани.
3. Длительное использование низких доз глюкокортикоидов снижает уровень эндогенного кортизола, но неэффективно для купирования основных признаков системного воспаления.
4. Интегральные показатели системной воспалительной реакции (коэффициент реактивности – КР – и уровень реактивности – УР) могут использоваться в качестве критериев эффективности проводимой терапии параллельно с общепринятой шкалой активности ревматоидного артрита (DAS28).

5. Критерии хронического системного воспаления выявлены у большинства больных ревматоидным артритом, что указывает на значимую патогенетическую роль рассматриваемого типового патологического процесса в развитии системного аутоиммунного заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных, страдающих ревматоидным артритом, целесообразно проводить комплексное лабораторное исследование на наличие маркеров хронического системного воспаления.
2. Для оценки выраженности системной воспалительной реакции при ревматоидном артрите наиболее эффективно использование интегральных показателей (коэффициент реактивности и уровень реактивности).
3. Наличие признаков хронического системного микротромбообразования при ревматоидном артрите обуславливает необходимость мониторинга состояния системы гемостаза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

(Копалова Ю.А. с 2007 г. имеет фамилию Журавлева Ю.А.)

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Сравнительная характеристика системной воспалительной реактивности при системных аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите и системной красной волчанке / Ю.А. Копалова, Л.Н. Камкина, Н.Н. Александрова и др. // Науч.-практ. ревматология. – 2005. - № 3. – С. 63.
2. Сравнительная характеристика уровней С-реактивного и липополисахарид-связывающего белков в оценке острофазного ответа при ревматоидном артрите и системной красной волчанке / Т.Э. Зубова, Ю.А. Копалова, Л.Н. Камкина и др. // Науч.-практ. ревматология. – 2006. - № 2. - С. 87.
3. Характеристика уровней цитокинемии у больных ревматоидным артритом / Ю.А. Копалова, Е.Ю. Гусев, Л.А. Соколова и др. // Науч.-практ. ревматология. – 2006. - № 2. - С. 92.
4. Особенности развития хронической системной воспалительной реакции при аутоиммунных заболеваниях / Ю.А. Копалова, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко и др. // Вестн. Урал. мед. академ. науки. – 2006. - № 3(1). – С. 104-106.

5. Журавлева Ю.А. Особенности феномена микротромбообразования у больных ревматоидным артритом / Ю.А. Журавлева, Л.В. Соломатина, Е.Ю. Гусев // Вестн. РАМН. – 2008. – №6, прил. – С. 151-152.

Патенты

6. Пат. 2293333 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/68. Способ мониторинга развития критических состояний, ассоциированных с синдромом системной воспалительной реакции [Текст] / Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н., Копалова Ю.А.; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. - 2005108376/15; заявл. 24.03.05; опубл. 10.02.07, Бюл. № 4. – 8 с.

7. Пат. 2312357 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/68, G01N 33/53. Способ диагностики системной воспалительной реакции организма по главному катионному белку эозинофилов плазмы крови [Текст] / Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Александрова Н.Н., Копалова Ю.А., Зубова Т.Э. ; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН. - 2005109121/15 ; заявл. 29.03.05 ; опубл. 10.12.07, Бюл. № 34. – 10 с.

8. Заявка 2006124894 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/53. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий [Текст] / Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В., Копалова Ю.А. ; заявитель Институт иммунологии и физиологии УрО РАН ; пат. поверенный Мурзакаева В.З. - № 2006124894/14 ; заявл. 11.07.06 ; опубл. 20.01.08, Бюл. № 2. – 5 с.

Публикации в других изданиях

9. Зотова Н.В. Особенности цитокинового ответа при разных вариантах системной воспалительной реакции / Н.В. Зотова, Ю.А. Копалова // Иммунология Урала. – 2005. - № 1(4). - С. 56-58.

10. Оценка эффективности глюкокортикоидов в отношении системной воспалительной реакции при ревматоидном артрите / Ю.А. Копалова, Е.Ю. Гусев, Л.А. Соколова и др. // Иммунология Урала. – 2006. - № 1(5). – С. 103-104.

11. Копалова Ю.А. Хроническое системное воспаление при ревматоидном артрите / Ю.А. Копалова, Д.В. Иванов // Тез. докл. науч. конф. «Демидовские чтения на Урале» (г. Екатеринбург, 2-3 марта 2006г.). – Екатеринбург. - 2006. - С. 249-250.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

σ - стандартное отклонение

β_2 -m – β_2 -microglobulin (β_2 -микроглобулин)

CRP – C-reactive protein (С-реактивный белок)

DAS28 – disease activity score 28 (шкала активности ревматоидного артрита, основанная на обследовании 28 суставов и СОЭ)

ECP – eosinophil cationic protein (эозинофильный катионный протеин)

IL – interleukin (интерлейкин)

LBP – lipopolysaccharide binding protein (липополисахарид-связывающий протеин)

S – коэффициент корреляции Спирмена

sIL-2R – soluble interleukin-2 receptor (растворимый рецептор к интерлейкину-2)
TNF – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
АКТГ – адренокортикотропный гормон
ГК – глюкокортикоиды
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
КР – коэффициент реактивности
М – среднее значение
Me – медиана выборки
ПДЗ – предельно допустимое значение нормы
РА – ревматоидный артрит
СВ – системное воспаление
СВР – системная воспалительная реакция
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УР – уровень реактивности
ФНС – шкала функциональной недостаточности суставов
ХрСВ – хроническое системное воспаление

ЖУРАВЛЕВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА**

14.00.36 – аллергология и иммунология
03.00.13 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Подписано в печать _____.2008

Формат 60x84x16. Объем 1,5 усл.-печ.л.

Тираж 120 экз. Заказ №

Размножено с готового оригинал-макета в типографии
АНО «Уральский центр академического обслуживания»
620219, г.Екатеринбург, ул.Первомайская, 91