

УДК: 616.721-002-07

ПРОБЛЕМА АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Ю.А. Горяев, Е.Г. Кирдей, Н.М. Павлова

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

Резюме.

Представлены результаты клинического и иммунологического (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФ- α , АТ к ДНК) обследования 100 больных с достоверным анкилозирующим спондилоартритом (АС). Изучены сроки диагностики и особенности активности процесса среди заболевших в период с 1960 по 1979 гг и с 1980 по 1999 гг. Диагностика АС и в 1980-1999 гг остается поздней, что может быть связано со снижением активности в дебюте заболевания в данной группе. Активность АС существенно влияет на прогноз. Уровень ФНО- α , ИЛ-1 у обследованных пациентов повышен, но слабо коррелирует с СОЭ и СРБ, а ИФ- α достоверно снижен. Впервые в комплексном лечении больных АС применен иммуномодулятор лейкинферон, что привело к достоверному снижению клинико-лабораторных признаков активности у большинства больных.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, активность, цитокины, лейкинферон.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – ревматическое заболевание, поражающее преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста и приводящее к ранней инвалидизации больных [1]. Известно, что именно в молодом возрасте инвалидность чаще всего обусловлена высокой, резистентной к терапии активностью процесса. Низкая активность заболевания, особенно в дебюте, способствует более позднему распознаванию и лечению заболевания.

Изучение активности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях (РЗ) и влияние ее на исходы болезни ведется достаточно интенсивно. В ряде случаев, особенно при АС, такие лабораторные критерии активности, как СОЭ, СРБ являются недостаточно чувствительными и абсолютно неспецифичными [2]. Поэтому в дополнение к общепринятым критериям активности РЗ в последние годы предлагается использовать некоторые иммунологические показатели, отражающие процесс активации клеточного иммунитета [2,4,6,10]

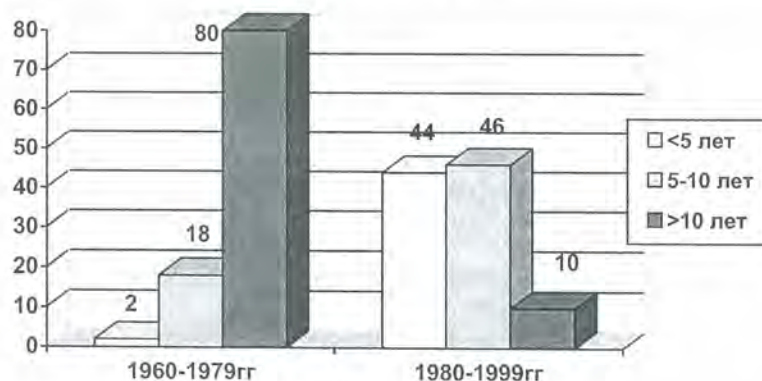
Материал и методы. На базе Иркутского городского ревматологического центра было обследовано 100 больных с достоверным диагнозом АС. Диагноз устанавливался консилиумом ревматологов на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1985г). В минимум исследований входили рентгенография sacroileальных сочленений и позвоночника, общий анализ крови, СОЭ, СРБ. У 95 пациентов определены уровни цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФ- α) в сыворотке и антител (АТ) к нативной и денатурированной ДНК методом ИФА (тест-системы ООО "Протейновый контур" и ООО "Вектор-Best"). В комплексном лечении 18 больных впервые был применен лейкинферон (ЛФ), который больные получали в/м в дозе 10 000 ЕД ежедневно в

течение 10 дней. Для оценки эффективности ЛФ использовали следующие показатели: болевой синдром, степень скованности, ограничение подвижности, субъективная оценка своего состояния больным (в баллах), изменения СОЭ, СРБ и цитокиновый статус. Перечисленные показатели изучались до, после и спустя 2 нед после лечения, а у части больных и через 12 месяцев.

Результаты и обсуждение. До настоящего времени диагностика АС остается достаточно поздней, что отодвигает начало патогенетической терапии. Для оценки изменений в сроках диагностики АС и эффективности лечения мы подразделили обследованных больных на две равные группы (по 50 чел). В первую вошли пациенты, заболевшие в период с 1960 по 1979 гг., а вторую составили больные, дебют заболевания у которых пришелся на период с 1980 по 1999 гг. Такое распределение, на наш взгляд, отра-

Рисунок 1.

Сроки диагностики АС (%)



жает не только давность заболевания, но и, самое главное, разницу в подходах к диагностике, лечению и реабилитации больных АС в разные периоды времени. По данным проведенного нами сравнительного анализа в последние десятилетия существенно (в 22 раза) увеличился процент ранней диагностики АС (<5 лет от момента начала заболевания) и в 8 раз сократился процент случаев поздней диагностики (>10 лет). Вместе с тем и сейчас более чем в по-

Адрес для переписки:

Н.М. Павлова,

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

ИГМУ, проф. Е.Г. Кирдей РАМН,

тел.: (3592) 224-068,

e-mail: 777_seven@mail.ru

ловине случаев (56%) заболевание диагностируется позднее 5 лет от момента появления первых симптомов (рис.1).

В обеих изученных группах до верификации диагноза процесс протекал под различными масками. Наиболее часто встречавшимся ошибочным диагнозом был по-

В настоящее время (1980 – 1999гг) заболевание достоверно чаще (в 1,8 раза), чем в 1960-1979гг имело в дебюте признаки минимальной активности и реже активность 3 степени - 24% и 34% соответственно; ($p<0,05$) (рис.2).

Вероятно, низкая клинико-лабораторной активность в начале заболевания влияла не только на своевременность диагностики, но и на сроки начала активной терапии. Так, если в 1960-1979гг в первые 5 лет заболевания 32% больных получали стационарное лечение, то и сейчас эта цифра не превышает 50%. Еще более неутешительны различия в объемах санаторно-курортного лечения. В первой группе 32% больных регулярно получали санаторно-курортное лечение, а во второй - только -8%, что в большей степени отражает социальные проблемы страны. Терапия была оценена больными первой группы как эффективная только в 29% случаев, а второй – в 63% ($p<0,05$), что, вероятно, связано с использованием новых НПВС в адекватных дозах и новых методик комплексной терапии и реабилитации.

Среди больных АС инвалиды составили 58,8%; 30% из них имеют III группу и 70% - II группу инвалидности. В среднем от начала заболевания до утраты трудоспособности проходило $18,9 \pm 0,75$ лет. На инвалидизацию больных АС, по нашим данным, оказывают влияние следующие факторы: рентгенологическая стадия заболевания, обуславливающая ФН со стороны позвоночника и периферических суставов; преимущественная форма поражения; характер течения заболевания; регулярность и качество лечения; степень и длительность активности заболевания. Наибольшее значение среди перечисленных факторов имеют: характер течения заболевания (при быстро прогрессирующем течении относительный риск инвалидизации возрастает в 7 раз- $OR=7,18$); регулярность и качество лечения (риск инвалидизации при эпизодическом лечении увеличивается в 2,4 раза - $OR=2,4$); степень и длительность активности заболевания (при длительно сохраняющейся высокой активности риск инвалидизации в 2,19 раза выше, чем при низкой - $OR=2,19$).

Определение степени активности воспалительного процесса при АС очень важно, т.к. с ней связана своевременность и адекватность терапии. Активность АС оценивалась нами по

Рисунок 2



Рисунок 3

Уровень ФНО- α у больных АС и здоровых лиц (пг/мл)

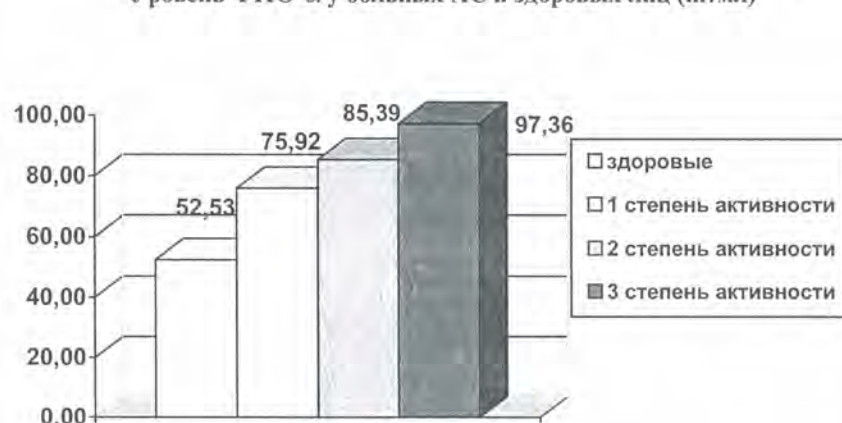
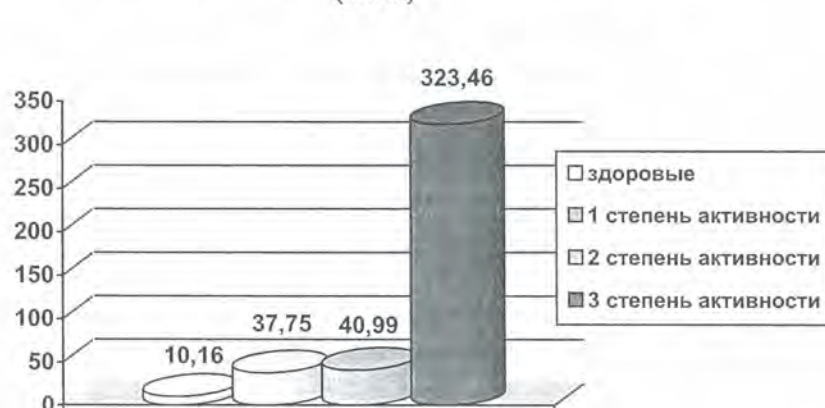


Рисунок 4

Содержание ИЛ-1 у пациентов с АС и здоровых лиц (пг/мл)



яснично-крестцовый радикулит (54% в первой группе и 40% во второй), на втором месте – остеохондроз позвоночника (по 20% в каждой группе). Реже встречались такие диагнозы, как инфекционно-аллергический (реактивный) артрит - 22% и 8% соответственно в первой и второй группах; ревматоидный артрит – в 4% и 2% случаев.

общепринятым клинико-лабораторным признакам: выраженность боли, длительность скованности, уровень СОЭ и СРБ [1]. Среди обследованных больных неактивная фаза была определена у 44,2%, 1 степень активности – у 18,9%, 2 степень – у 20% и максимальная 3 степень – 16,9%. СОЭ была повышена у 30% больных и достаточно сильно кор-

релировала с активностью ($r=0,7$). СРБ выявлялся в 29,5% случаев, но его корреляция с активностью была несколько менее значима ($r=0,5$).

Ведущая роль в патогенезе ревматического воспаления отводится медиаторам иммунных реакций – цитокинам, особенно таким как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, интерферонам α и γ , непосредственно участвующим в процес-

сированием СОЭ ($r=0,4$); между ИЛ-1 и СРБ корреляция отсутствовала.

ИЛ-6 определялся у 35 больных, но диагностически значимых показателей ни у одного больного выявлено не было.

ИФ- α изучен у 95 больных. У пациентов с неактивным АС выявлен минимальный уровень ИФ- α ($2,03 \pm 1,2$ пг/мл),

что достоверно ниже, чем у здоровых людей ($13,85 \pm 4,67$ пг/мл) ($p < 0,05$). Корреляции уровня ИФ- α с активностью заболевания, СОЭ, СРБ не найдено. Наличие АТ к ДНК исследовано нами у 95 больных. Достоверно чаще АТ к ДНК выявлены при 3 степени активности АС (87,5%). Корреляция уровня АТ к ДНК с активностью была значительной ($r=0,64$), с СОЭ – умеренной ($r=0,43$), а с СРБ отсутствовала.

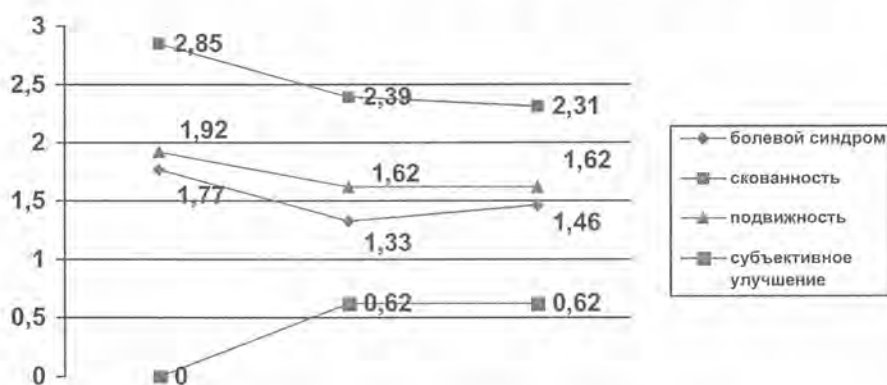
Среди 18 человек, получавших иммунокорректирующую терапию препаратом ЛФ, основную группу составили пациенты, у которых постоянно, несмотря на лечение, сохранялась высокая активность процесса (13 чел); в контрольную группу (5 чел) вошли больные, у которых заболевание протекало без клинико-лабораторных признаков активности. Была

использована минимальная по длительности схема лечения ЛФ [3], без повторных курсов. На фоне терапии в основной группе достоверно снизились клинические признаки активности процесса (рис.5). В контрольной группе отмечалось уменьшение болевого синдрома и утренней скованности.

Уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), СОЭ и СРБ на фоне лечения достоверно снизились, а содержание ИФ- α существенно не изменилось.

Таким образом, несмотря на общее сокращение сроков диагностики АС в 1980-1999 гг., у половины больных она запаздывала на 5–10 лет. Во второй группе, относящейся к двум последним десятилетиям XX века, заметно преобладала минимальная активность в дебюте заболевания, что затрудняло своевременную диагностику. Длительная высокая активность процесса при АС в 2,2 раза повышала риск наступления инвалидности. Установлена высокая корреляция между активностью процесса, СОЭ и СРБ. У больных АС были повышены уровни ФНО- α , ИЛ-1, слабо коррелирующее с СОЭ и СРБ, и снижено содержание ИФ- α , но эти изменения не значимы для диагностики минимальной активности АС. АТ к ДНК были резко повышены при 3 степени активности. Использование ЛФ в комплексном лечении больных АС оказывало положительное влияние на клинико-лабораторные (в т.ч. ФНО- α и ИЛ-1) признаки активности процесса. Препарат может быть рекомендован для применения в терапии больных АС с высокой активностью процесса.

Динамика клинических показателей на фоне лечения лейкоинфекционным



Примечание: оценка клинических симптомов дана в баллах (средний балл)

сах тканевых повреждений при РЗ [4,5]. При некоторых РЗ (РА, СКВ) выявлена тесная корреляция уровней провоспалительных цитокинов с активностью заболевания [6]. Результаты изучения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке больных АС по данным зарубежных авторов достаточно противоречивы. Так, одни исследователи не находят повышения содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 у больных АС [7], по мнению других их уровень часто повышен, но не отражает активности воспалительного процесса [8], а третьи считают, что ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 не только повышаются, но и у большинства больных коррелируют с активностью процесса [9,10].

С целью определения значения содержания цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФ- α) для диагностики активности процесса нами был изучен их уровень в сыворотке крови больных АС с различной степенью активности. Содержание ФНО- α было определено у 95 больных АС. Повышение концентрации ФНО- α отмечалось у 46,32% пациентов и достоверно чаще встречалось при 2 и 3 степени активности (57,8 и 60% соответственно $p < 0,01$). Уровень ФНО- α слабо коррелировал с активностью, СОЭ и СРБ (рис.3).

Содержание ИЛ-1 в сыворотке крови исследовано у 35 больных. При всех степенях активности концентрация ИЛ-1 достоверно превышала показателей здоровых ($p < 0,001$) (рис. 4). Нами выявлена корреляция средней степени между уровнем ИЛ-1 и активностью АС ($r=0,46$) и

ЛИТЕРАТУРА.

1. Агабабова Э.Р. Анкилозирующий спондилоартрит. РМЖ, 1999, 6, 38-42.
2. Гусейнов Н.И. Анкилозирующий спондилоартрит: особенности патогенеза, клиника, эволюция и прогноз различных клинических форм. Автореф. дис. д-ра мед. наук, М., 1990, 37.
3. Кузнецов В.В. Лейкинферон – теоретические и практические аспекты применения в онкологии и гематологии (реферативный обзор) – выпуск №1. Владивосток, 1999, 58
4. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Чичасова Н.В. и др. Неопте-

рин: лабораторный маркер активации клеточного иммунитета при ревматоидном артрите. Тер. архив, 1998, 5, 28-31.

5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. М., 2000, 100.
6. Arend W.P., Dayer J.-M. Cytokines and cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1990, 33, 3, 305-315.
7. Day S.M., Yan X. H., Liu Y. et al. Serum level of cytokines in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. Abstracts of 9th Asia Pacific league of Associations for Rheumatology con-

- gress – China 21- 26 May, 2000, 337 (PT 061 A).
8. Gratosos J., Collado A., Filella X. et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1, IF- γ) in ankylosing spondylitis. Br. J. Rheum., 1994, 33, 10, 927-931.
9. Toussiot E., Lafforquie P., Boucraut J. et al. Serum levels IL-1, TNF- α , IL-2 soluble receptors in ankylosing spondylitis. Rheumatol. Int., 1994, 13, 5, 175-180.
10. Veroz R., Munoz-Villanueva M.C., Munoz E. et al. Clinical features of activity and their relationship with acute phase proteins and cytokin levels in patients with spondyloarthritis. Материалы XIV конгресса Европейской лиги борьбы с ревматизмом. Scotland, 6-10 June 1999, 268 (1137).

Abstract.

The results of clinic and immunologic examinations (TNF- α , IL-1, IL-6, IF- α and anti-DNA) in 100 pts with ankylosing spondylitis (AS) are presented. The terms of diagnosis, the peculiarities of process activity in AS have been studied among sick men from 1960 to 1979 and 1980 to 1999. The diagnosis of AS remains late, that can be caused by low activity in debut of disease in this group. The activity of AS influenced on the prognosis essentially. The levels of TNF- α and IL-1 in examined pts were increased but their correlations with ESR and C-reactive protein were weak. The level of IF- α decreased really. For the first time the immunomodulator Leukinferon used in complex treatment of the pts resulted the real lowering of clinic and laboratory activity signs in the most of them.

Key words: ankylosing spondylitis, activity, cytokines, leukinferon.

Поступила 21.06.01

УДК: 616/72-002-022-07

ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АЛЬБУМИНА У БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ

Л.А. Соколова

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Резюме.

Цель. Оценить содержание альбумина и его функциональные особенности в сыворотке и синовиальной жидкости больных реактивным артритом (РеА).

Материал и методы. В исследование включены 96 больных в возрасте от 21 до 44 лет (64 муж, 32 жен) с достоверным диагнозом РеА 2-3 степени активности. Определяли общую концентрацию (ОКА), эффективную концентрацию (ЭКА) альбумина, резерв связывающей способности альбумина (РСА) и индекс токсичности (ИТ) в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных. В качестве флуоресцентных зондов использовали краситель К-35 в составе «Зонд-альбумина» (НИМВЦ «Зонд», г.Москва).

Результаты. Содержание ОКА в сыворотке крови больных РеА соответствует концентрации ОКА здоровых лиц. Выявлены нарушения функциональной активности альбумина сыворотки и синовиальной жидкости: снижение ЭКА, уменьшение РСА и повышение ИТ. Наиболее информативным является показатель РСА, имеющий наименьший коэффициент вариации. Изменения функциональной активности альбумина связаны с длительностью РеА. После проведения антибактериальной терапии наблюдается улучшение показателей альбуминового теста.

Заключение. Нарушение функциональной активности альбумина является патогенетическим звеном РеА. Выявленное улучшение связывающих свойств альбумина при проведении этиотропной терапии позволяет предложить использование альбуминового теста как дополнительного лабораторного критерия для оценки динамики заболевания.

Ключевые слова: реактивный артрит, общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина, сыворотка, синовиальная жидкость.

Актуальной проблемой современной ревматологии являются воспалительные заболевания суставов. Одну из ведущих позиций среди них занимает реактивный артрит (РеА). Он имеет высокое социальное значение в связи с растущей заболеваемостью, поражением лиц молодого возраста, нередкой хронизацией процесса. Поэтому особую значимость приобретает совершенствование методов диагностики и лечения заболевания.

К концу 90-х годов появилось большое количество работ, подтверждающих участие альбумина в воспалительном процессе [1, 7]. Альбумин - стабильный белок плазмы

крови, осуществляющий транспортную функцию гормонов, витаминов, жирных кислот, токсинов, лекарств и т.д. [6, 8, 9]. Многие лекарственные препараты, в частности, нестероидные противовоспалительные средства, способны связываться с альбумином. Образование этой связи обеспечивает направленный перенос препаратов и создание их повышенной концентрации в очаге воспаления. Образование обратимого комплекса лекарственный препарат-альбумин пролонгирует бактериостатическое действие ряда противомикробных средств, при этом связанная лекарственная фракция является неактивной, а свободная - может приводить к побочным и токсическим действиям [4, 10].

Альбумин является важным звеном в системе детоксикации, поскольку переносит к гепатоцитам эндогенные метаболиты и экзогенные яды. При различных видах пат-

Адрес для переписки:

Л.А. Соколова,

620109, г. Екатеринбург, а/я 182

тел.: 68-08-45, факс (3432) 58-88-98