

Сравнительная характеристика системной воспалительной реакции при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите

Иванов, Д.В., д.м.н. Гусев Е.Ю., проф. д.м.н. Соколова Л.А., к.б.н. Журавлёва Ю.А., Плеханова Н.О., кафедра скорой медицинской помощи Уральской государственной медицинской академии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

The comparative analysis of systemic inflammatory reaction in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis

Ivanov D.V., Gusev E.U., Sokolova L.A., Guravleva U.A., Plekhanova N.O.

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС) являются тяжёлыми воспалительными заболеваниями суставов. Показано, что патогенез аутоиммунных заболеваний можно рассматривать с точки зрения типического патологического процесса хронического системного воспаления, ведущую роль в котором играет системная воспалительная реакция (СВР). Патогенетическое значение СВР при РА в настоящее время очевидно. При АС роль СВР расшифрована в меньшей степени, что определяет целесообразность сравнительного анализа проявлений отдельных критериев системного воспаления при этих нозологиях. Цель исследования – сравнить выраженность СВР при АС и РА, используя интегральные показатели. Материалы и методы: Обследовано 25 больных АС и 26 больных РА. Контрольная группа - 50 здоровых доноров. В плазме крови определялись показатели: С-реактивного белка (CRP), интерлейкина (IL)-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли- α (TNF α), тропонина I, миоглобина методом иммунохемилюминесценции. Рассчитывался интегральный показатель СВР - коэффициент реактивности (КР).

Результаты и обсуждение: У больных АС и РА выявлено достоверное увеличение содержания CRP, IL-6, TNF α , IL-8, IL-10, миоглобина относительно лиц контрольной группы. При сравнении показателей СВР в группах РА и АС получены достоверные различия только по уровню IL-6, содержание которого выше в группе РА. В исследуемых группах не найдено достоверных различий по значению и частоте повышения КР. У больных РА и АС СВР проявляется в виде острофазного ответа и гиперцитокинемии. Признаки системной альтерации регистрируются в отдельных случаях. Таким образом, по выраженности СВР и вероятности проявления системной альтерации РА и АС можно отнести к одному классу аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системное воспаление.

Summary

Rheumatoid Arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) are chronic inflammatory joint diseases. It was shown, that autoimmune diseases pathogenesis can be considered as typical pathological process chronic systemic inflammation, where systemic inflammatory reaction (SIR) plays the main role. The SIR pathological importance in RA is obvious. SIR in AS is less observed. It determines the expediency of systemic inflammation markers comparative analysis in this diseases. The research objective is to compare SIR expressiveness in AS and RA using integral characteristics. 25 AS patients and 26 RA patients were examined. The control group included 50 healthy donors. Such SIR markers were measured in blood plasma using immunochemiluminescence method: C-reactive protein (CRP), interleukine (IL)-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF) α , mioglobin, troponin I. The integral SIR characteristic reactivity coefficient (RC) was calculated. The significant elevation of CRP, IL-6, IL-8, TNF α , mioglobin levels was detected in RA and AS groups. The significant IL-6 level elevation was detected in RA group by comparison RA and AS groups. In investigated groups were not found significant distinctions in RC values and elevation frequency. In AS and RA patients SIR is shown in form of acute phase response and hypercytokinemia. The systemic alteration signs are detected only in certain cases. On SIR expressiveness and systemic alteration probability RA and AS can be carried to one autoimmune diseases type.

Keywords: ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic inflammation

Введение

Ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС) являются наиболее часто встречающимися и социально значимыми воспалительными заболеваниями суставов, которые, существенно ограничивают социальную активность больных, имеют прогрессирующее течение и приводят к инвалидности [1]. Несмотря на успехи в изучении механизмов развития как РА, так и АС, существующая патогенетическая терапия не всегда позволяет достигнуть ремиссии заболевания [1, 2].

В настоящее время показано, что патогенез аутоиммунных заболеваний можно рассматривать с точки зрения типового патологического процесса хронического системного воспаления, ведущую роль в котором играет системная воспалительная реакция (СВР), характеризующаяся нарастающей цитокинемией вследствие внутрисосудистой активации нейтрофилов и системы комплемента, тотального включения в цитокиногенез сосудистых макрофагов и эндотелиоцитов посткапиллярных венул, коагулопатией по типу ДВС-синдрома, оксидантным стрессом, генерализованной активацией и дегранулирующей мастоцитов [3]. Данные процессы в совокупности определяют вторичную системную альтерацию [4, 5]. Несмотря на значительное количество лабораторных параметров СВР, которые характеризуются вариабельностью концентрации в сыворотке крови, непостоянным синтезом, сложной системной взаимодействий друг с другом, оценка СВР в целом затруднена [6]. Для решения этой проблемы институтом иммунологии и физиологии УрО РАН предложен интегральный показатель - коэффициент реактивности (КР), позволяющий произвести комплексную оценку СВР [6, 7]. Патогенетическое значение СВР при РА, как системном аутоиммунном заболевании соединительной ткани, в настоящее время очевидно [8]. Между тем, при АС патогенетическая роль СВР расшифрована в гораздо меньшей степени, что определяет целесообразность сравнительного анализа проявлений отдельных критериев системного воспаления при этих двух нозологиях.

Цель исследования – сравнить выраженность системной воспалительной реакции при АС и РА с использованием интегральных показателей (КР).

Материалы и методы

Обследовано 25 больных АС (20 мужчин, 5 женщин) и 26 больных (11 мужчин, 15 женщин) РА, находившихся на лечении в ревматологических отделениях ЦГКБ №6 и ЦГКБ № 40 в 2008-2009 году. Диагноз РА ставился на основании диагностических критериев Американской коллегии Ревматологов (1987 г.), анкилозирующего спондилита – на основании модифицированных Нью-

Йоркских критериев (1984 г.). Медиана возраста больных АС составила 44; 36–52 года, больных РА – 48; 38–59 лет.

В контрольную группу вошли 50 практически здоровых доноров станции переливания крови «Сангвис» г. Екатеринбург (мужчины 26, женщины 24; медиана возраста 40; 37–49 лет).

В плазме крови определялись уровни показателей: С-реактивного белка (CRP), цитокинов: интерлейкина (IL) -6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли- α (TNF α), а также плазмменных маркеров тканевого повреждения (миокардспецифичного тропонина I, миоглобина) методом иммунохемолуминесценции на автоматическом анализаторе Immulite с использованием реактивов фирмы DPS. Рассчитывался интегральный показатель СВР - коэффициент реактивности (КР), представляющий собой шкалу от 0 до 16 баллов, определяемый по уровню 5 показателей - IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , CRP. Наличие системной воспалительной реакции устанавливалось при – КР \geq 2, а наличие системной альтерации – при уровне тропонина I более 0,2 пг/мл и/или концентрации миоглобина выше 60 нг/мл [3].

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и 25 и 75 центелей. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна – Уитни и χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке уровней параметров СВР и маркеров тканевого повреждения у больных как АС, так и РА выявлено достоверное увеличение содержания CRP, IL-6, TNF α , IL-8, миоглобина относительно лиц контрольной группы (см. таб. 1). Таким образом, воспалительная реакция при АС и РА характеризуется острофазным ответом, повышением содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов. У одного больного АС выявлено наличие системной альтерации (уровень миоглобина - 62,5 нг/мл, критерий наличия системной альтерации – более 60 нг/мл). Важно отметить, что уровень противовоспалительного цитокина IL-10 был во всех случаях в пределах нормы (ниже нижнего уровня чувствительности прибора) в группе больных РА, а в группе АС значение концентрации IL-10 повышено только у одного больного (19,4 пг/мл, предельно допустимая концентрация – 5 нг/мл) (см. таб. 2).

При сравнении частных показателей системной воспалительной реактивности в группах больных РА и АС получены достоверные различия только по уровню IL-6, содержание которого было выше в группе РА (см. таб. 1), но не по другим параметрам, включая КР.

Так как синтез отдельных маркеров варьируется в широких пределах, важным является также анализ частоты повышения уровней показателей в исследуемых группах выше значений, соответствующих критериям СВР (для цитокинов и CRP) и системной альтерации (для тропонина и миоглобина). Превышение предельно допустимых значений показателей IL-6 встретилось в два раза чаще при РА, в то время как повышение уровня TNF α имело место в полтора раза чаще у больных АС (см. таб. 2).

Ответственный за ведение переписки -
Иванов Д.В.
620092 Екатеринбург Высоцкого 22-90
e-mail: stygminum@yandex.ru

Таблица 1. Сравнение сывороточных уровней показателей воспалительной реактивности у больных АС, РА и лиц контрольной группы

Показатель	Исследуемая группа	Me, 25 и 75 процентили	min	max	p
С-РР (мг/дл)	АС	0,87; 0,61–2,1	0,06	7,25	p ₁ =0,0000000004 p ₂ =0,000000005 p ₃ =0,2337
	РА	1,93; 0,89–2,65	0,11	5,84	
	контроль	0,175; 0,1–0,29	0,01	0,96	
IL-6 (пг/мл)	АС	2,4; 2–6,2	2	23,4	p ₁ =0,001 p ₂ =0,00000000004 p ₃ =0,0003
	РА	11,95; 3,6–24,9	2	82,5	
	контроль	2; 2–2	2	4,6	
IL-8 (пг/мл)	АС	5,4; 5–7,1	2	88,5	p ₁ =0,02 p ₂ =0,000794 p ₃ =0,1254
	РА	7,15; 5–16,2	2	232	
	контроль	5; 5–5,1	5	12	
TNFα (пг/мл)	АС	10,3; 8,1–12,7	5,4	61,1	p ₁ =6,07 × 10 ⁻¹¹ p ₂ =0,000758 p ₃ =0,1207
	РА	6,35; 8,1–12,7	4	18,9	
	контроль	4; 4–4,2	4	9,7	
Многлобин (нг/мл)	АС	14,8; 11,8–37,1	6,8	62,4	p ₁ =0,0256 p ₂ =0,0046117 p ₃ =0,9478
	РА	17; 14–20,6	8,5	43,4	
	контроль	13; 10,7–15,2	7,3	27,7	
Коэффициент реактивности (балл)	АС	1; 1–3	0	7	p ₁ =0,0000000001 p ₂ =0,0000000004 p ₃ =0,13
	РА	4; 2–5	0	8	
	контроль	0; 0–0	0	1	

p₁ – Достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и у лиц контрольной группы.

p₂ – Достоверность различий между значениями показателей пациентов РА и у лиц контрольной группы.

p₃ – Достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и РА

Таблица 2. Частота превышения критериев СВР и системной альтерации в группах больных

Показатель	ПДЗ	Частота повышения в группе АС	Частота повышения в группе РА	p
СРР	До 1мг/дл	48% (12/25)	72% (18/26)	0,0833
IL-6	До 5 пг/мл	32% (8/25)	65% (17/26)	0,0171
IL-8	До 10пг/мл	20% (5/25)	35% (9/26)	0,2423
TNFα	До 8пг/мл	76% (19/25)	46% (12/26)	0,0291
IL-10	До 5 пг/мл	4% (1/25)	0% (0/26)	0,2940
Многлобин	ПДЗ ≤25 нг/мл	28% (7/25)	15% (4/26)	0,2735
	>60 нг/мл ¹	4% (1/25)	0% (0/26)	0,3030
Тропонин	До 0,2 нг/мл	0% (0/25)	8% (2/26)	0,1571
КР	До 1 балла	56% (14/25)	77% (20/26)	0,1131

Примечание. 1 – критерий системной альтерации

При интегральной оценке выраженности СВР в группе больных АС медиана значений коэффициента реактивности составила 1; 1–3 балл. Значения данного параметра колебались от 0 до 7 баллов (см. таб. 1). Частота повышения КР выше 1 балла составила 56% (см. таб. 2). При РА медиана значений КР составила 4; 2–5. Значения КР колебались в пределах от 0 до 8 баллов (см. таб. 1). Частота повышения данного показателя более 1 балла составила 77% (см. таб. 2). В исследуемых группах не было найдено достоверных различий ни по значению, ни

по частоте повышения КР (см. таб. 1 и 2), что говорит о сопоставимости выраженности системной воспалительной реакции при РА и АС.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что интегральный показатель СВР – КР – является более объективным критерием оценки выраженности СВР, чем отдельные ее маркеры, значения которых варьируют в широких пределах. У больных РА и АС системная

воспалительная реакция проявляется в виде острофазного ответа и гиперцитокинемии. Признаки системной альтерации (тропонин > 0,2 нг/мл или миоглобин > 60 нг/мл) у пациентов обеих нозологий регистрируются только в отдельных случаях: АС – один случай (2%); РА – два случая (8%) Цитокинемия при РА характеризуется более высокими значениями уровня IL-6, в то время как при АС чаще встречается повышение уров-

ня TNF α . При этом отсутствие статистически значимых отличий по отдельным показателям СВР и интегральному КР между группами РА и АС позволяет говорить о сопоставимости выраженности СВР при этих заболеваниях. Таким образом, в целом, по выраженности СВР и вероятности проявления системной альтерации РА и АС можно отнести к одному классу аутоиммунных заболеваний. ■

Литература:

1. Kim H.R., Kim H.Y., Lee S.H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology* 2006; (45): 1197–1200.
2. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит. Современное состояние вопроса. *Здоровье Украины* 2002; (2): 22-8.
3. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления. *Иммунология Урала* 2001; (1): 4-8.
4. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции типового патологического процесса. *Цитокины и воспаление* 2007; 6 (4): 9-21
5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В. Хроническое системное воспаление, как типовой патологический процесс. *Цитокины и воспаление* 2008; 7 (4): 3-10.
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. *Цитокины и воспаление* 2008; 7 (1): 15-23.
7. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление. Миф или реальность? *Вестник российской академии наук.* – 2004. – Том 7. №3. – С. 219-227.
8. Журавлева Ю.А. Механизмы развития хронического варианта системного воспаления на примере ревматоидного артрита. [Дис... канд биол. наук]. Екатеринбург: 2008.; 1-134 .