

сообщают эту информацию больным «всегда». Однако правильные представления о лечении ОП было у значительно меньшей доли больных: о существовании препаратов с разной кратностью приема, необходимости регулярного лечения, а также об ограничениях, связанных с терапией, имели только 52% и 58% и 48% больных соответственно. При этом, доля врачей, указавших, что предоставляют пациентам полную информацию по данным вопросам «всегда» или «обычно» составила соответственно 89%, 77% и 89%. Из опрошенных пациентов, 69% были уверены, что прием витамина D и кальция при ОП — наиболее эффективный способ профилактики переломов. При этом 81% врачей указали, что сообщают информацию о необходимости приема собственно антиостеопоретических препаратов, помимо кальция и вит. D «всегда», а 19% врачей – ответили «обычно». Необходимость физических упражнений при лечении ОП признают лишь 58% больных. 54% врачей указали в анкетах, что информируют больных о важности физических упражнений «всегда», 23% - «обычно», 15% - иногда»; а 8% врачей ответили «нет». Доля пациентов, указавших на необходимость повторных визитов к врачу при лечении ОП, составила 79%. При этом процент врачей, назначающих дату повторного визита «всегда», составил 42%, «обычно» - 23%, «редко или никогда» - 31%.

**Выводы.** В Свердловской области существует проблема осведомленности пациентов ОП о своем заболевании. При верном понимании пациентами сути заболевания и целей терапии, информация о сроках, методах лечения, эффективных препаратах, кратности их приема, побочных явлениях, и необходимости физической нагрузки, в той форме, которую сообщают врачи на приеме, либо недостаточна, либо не запоминается пациентами должным образом, что, возможно опосредованно влияет на комплаентность. Ограничения работы: небольшой объем выборки, часть пациентов (5 человек) получали лечение не у опрошенных докторов, а анкетированные врачи были опосредованно заинтересованы в лучших результатах, представляя собой наиболее активную часть специалистов региона по данному вопросу.

## **ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Д.В. Иванов, Л.А. Соколова, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Камкина, Ю.А. Журавлева**

ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России,  
Институт иммунологии и физиологии УроРАН, г. Екатеринбург

**Введение.** Важным аспектом патогенеза аутоиммунных заболеваний является генерализация из воспалительного очага провоспалительных медиаторов, действующих обычно на местном уровне. При этом в плазме крови обнаруживаются повышенные уровни индуцибельных цитокинов, белков острой фазы, матричных протеиназ и других маркеров воспалительной реактивности, происходят изменения процессов кроветворения, метаболизма, гемостаза. Данный патологический процесс получил название системной воспали-

тельной реакции (СВР). В том случае, если поступившие из очагов воспаления медиаторы активируют и вовлекают в цитокиногенез эндотелиоциты, клетки периферической крови и сосудистые макрофаги по всему организму, можно говорить о развитии системного воспаления (СВ). Несмотря на важное регуляторное значение цитокинов, их отдельно взятые показатели не отражают выраженности СВР вследствие высокой вариабельности концентраций данных медиаторов в крови, нестабильности синтеза активированными клетками и возможности связывания многих цитокинов в крови растворимыми формами цитокиновых рецепторов. Для создания мониторинга патологического процесса в институте УРО РАН разработан интегральный коэффициент реактивности (КР), рассчитываемый по содержанию в плазме крови нескольких показателей медиаторов воспаления и позволяющий более точно оценить интенсивность СВР (патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006).

Наиболее распространёнными и имеющими важное социальное значение из ревматических заболеваний являются анкилозирующий спондилит (АС), ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ). Особенности этиологии, патогенеза и клиники данных заболеваний позволяют предположить разную выраженность типового патологического процесса при этих нозологиях. Для выявления закономерностей течения хронического варианта СВР при ревматических заболеваниях и разработки инновационных методов мониторинга активности патологического процесса важно изучить различия выраженности СВР при АС, РА и СКВ с использованием интегральных показателей.

**Цель исследования** – сравнить выраженность СВР при АС, РА и СКВ на основании определения уровней ключевых медиаторов воспаления и расчета интегрального показателя КР.

**Материал и методы.** Обследовано 25 больных АС, 26 больных РА, 49 пациентов с СКВ, находившихся на лечении в ревматологических отделениях цГКБ № 6 и цГКБ № 40. Диагноз РА ставился на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987 г.), АС – с использованием модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984 г.), СКВ - диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации 1982 г. Медиана возраста больных АС составила 44; 36÷52 года, больных РА – 48; 38÷59 лет, пациентов с СКВ – 38; 28÷52 лет. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых доноров станции переливания крови «Сангвис» г. Екатеринбург (мужчин 26, женщин 24; медиана возраста 40; 37÷49 лет). В плазме крови определялись уровни маркера острофазового ответа С-реактивного белка (CRP), цитокинов: интерлейкина (IL)-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), методом иммунохемотолюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite с использованием реактивов фирмы DPS. Рассчитывался интегральный показатель СВР - КР, представляющий собой шкалу от 0 до 16 баллов, определяемый по уровню показателей IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  и CRP. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и 25-ого и 75-ого центилей. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна – Уитни и  $\chi^2$ , точному критерию Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Выявлены достоверно повышенные CRP, IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  при РА, АС и СКВ относительно лиц контрольной группы.

**Таблица 1**

**Сравнение сывороточных уровней показателей воспалительной реактивности у больных АС, РА, СКВ**

Показатель	Исследуемая группа	Me, 25 и 75 проценти	min	max	p
CRP (мг/дл)	АС	0,87; 0,61÷2,1	0,06	7,25	$p_1=0,233$
	РА	1,93; 0,89÷2,65	0,11	5,84	$p_2=0,000$
	СКВ	0,35; 0,13÷0,85	0,02	5,26	$p_3=0,000$
IL-6 (пг/мл)	АС	2,4; 2÷6,2	2	23,4	$p_1=0,000$
	РА	11,95; 3,6÷24,9	2	82,5	$p_2=0,000$
	СКВ	58,7; 8,8÷165	2	12560	$p_3=0,002$
IL-8 (пг/мл)	АС	5,4; 5÷7,1	2	88,5	$p_1=0,125$
	РА	7,15; 5÷16,2	2	232	$p_2=0,000$
	СКВ	588; 131÷1942	5	35350	$p_3=0,000$
TNF $\alpha$ (пг/мл)	АС	10,3; 8,1÷12,7	5,4	61,1	$p_1=0,121$
	РА	6,35; 8,1÷12,7	4	18,9	$p_2=0,000$
	СКВ	69,5; 36,2÷144	4	1654	$p_3=0,000$
КР (балл)	АС	1; 1÷3	0	7	$p_1=0,13$
	РА	4; 2÷5	0	8	$p_2=0,000$
	СКВ	10; 7÷11	0	15	$p_3=0,000$

$p_1$  - достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и РА

$p_2$  - достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и СКВ

$p_3$  - достоверность различий между значениями показателей пациентов РА и СКВ

**Таблица 2**

**Частота превышения критериев СВР в группах больных**

Показатель	ПДЗ	Частота повышения в группе АС	Частота повышения в группе РА	Частота повышения в группе СКВ	p
CRP	До 1мг/дл	48% (12/25)	72% (18/26)	20% (10/49)	$p_1=0,083$ $p_2=0,014$ $p_3=0,000$
IL-6	До 5 пг/мл	32% (8/25)	65% (17/26)	80% (39/49)	$p_1=0,017$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$

IL-8	До 10пг/мл	20% (5/25)	35% (9/26)	92% (45/49)	$p_1=0,242$ $p_2=0,000$ $p_3=0,001$
TNF $\alpha$	До 8пг/мл	76% (19/25)	46% (12/26)	94% (46/49)	$p_1=0,029$ $p_2=0,026$ $p_3=0,000$
IL-10	До 5 пг/мл	4% (1/25)	0% (0/26)	24%(12/49)	$p_1=0,294$ $p_2=0,029$ $p_3=0,006$
КР	До 1 балла	56% (14/25)	77% (20/26)	92% (45/49)	$p_1=0,113$ $p_2=0,000$ $p_3=0,030$

$p_1$  – достоверность различий между группами больных АС и РА

$p_2$  – достоверность различий между группами больных АС и СКВ

$p_3$  – достоверность различий между группами больных РА и СКВ

Наибольшее значение уровня CRP имело место при РА, меньшее – у больных АС, самое низкое значение наблюдалось в группе СКВ. Частоты превышения ПДЗ CRP при АС и РА достоверно не отличались друг от друга, но были достоверно выше, чем при СКВ, где превышение предельно допустимых значений содержания CRP имело место только у 20% больных (таб. 1, 2). Наибольший уровень и частота превышения ПДЗ IL-6 наблюдались в группе больных СКВ. Меньшие значения имели место при РА, ещё меньшие - при АС. Различия между группами достоверны. Наибольшие значения и частота превышения предельно допустимых значений показателя IL-8 имели место у больных СКВ. Группы РА и АС не различались достоверно по данному показателю (таб. 1, 2). Уровень TNF $\alpha$  в плазме крови пациентов с СКВ достоверно выше, чем у больных АС и РА, между которыми достоверных различий по уровню данного показателя не найдено. Наибольшая частота превышения ПДЗ TNF $\alpha$  наблюдалась в группе больных СКВ, меньшая – в группе АС, и еще меньшая – в группе РА. Различия между группами достоверны (таб. 1, 2). Содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в большинстве случаев выявлено ниже уровня чувствительности прибора. Следует отметить, что в группе пациентов с АС превышение ПДЗ IL-10 имело место только у 1 человека, в группе пациентов с РА уровень данного показателя был в пределах нормальных значений во всех случаях. В то же время превышение предельно допустимых значений данного показателя в группе пациентов с СКВ наблюдалась в 24% случаев (таб. 2). В дальнейшем на основании значений концентраций исследуемых показателей рассчитывался КР для интегральной оценки СВР. Между группами АС и РА не выявлено достоверных различий по значению КР, в то время как при СКВ значения данного параметра были достоверно выше, чем в группах РА и АС. Частота превышения ПДЗ КР

была наибольшей при СКВ, между группами АС и РА достоверных различий не обнаружено (см. таб. 1 и 2).

**Обсуждение.** При АС и РА показатели цитокинов колеблются в достаточно узких пределах, у многих пациентов имеет место повышение содержания лишь отдельных медиаторов. В то же время при СКВ имеет место более значительное повышение содержания цитокинов в крови. Это говорит об избыточной стимуляции клеточных элементов, дисрегуляции иммунной системы. Качественно иное состояние цитокиновой сети при СКВ подтверждается также и наличием в сыворотке крови высоких уровней IL-10, который синтезируется в ответ на гиперстимуляцию клеток иммунной системы [9]. Важно отметить, что картина системы цитокинов при СКВ напоминает острый вариант СВ при сепсисе и асептических острых заболеваниях. Анализ КР при исследуемых заболеваниях показал сходство воспалительной реакции при АС и РА, хотя имеется недостоверная тенденция к более высоким значениям КР при РА. При СКВ средние значения КР более чем в два раза превышают аналогичные при РА и АС. На основании полученных данных можно предположить, что патологический процесс при СКВ характеризуется наличием СВ у большинства пациентов, в то время как при АС и РА можно только предполагать наличие СВ с более умеренными проявлениями СВР у части больных. По наличию системных проявлений все аутоиммунные заболевания располагаются в последовательности от органоспецифичных до органонеспецифичных, поражающих разнообразные ткани и органы. В этом списке исследуемые заболевания располагаются в следующем порядке: АС, РА, СКВ. Настоящее исследование позволяет предположить, что чем больше органов и тканей затрагивается патологическим процессом, тем более выражена СВР.

**Резюме.** При хронических аутоиммунных ревматических заболеваниях имеет место типовой патологический процесс СВ, характеризующийся цитокинемией и острофазовым ответом. У больных СКВ цитокинемия выражена в значительно большей степени, чем при АС и РА. Состояние системы цитокинов в группе СКВ представляется дисрегулированным и, возможно, отражает гиперстимуляцию клеточных элементов, вовлеченных в воспалительную реакцию на фоне ограничения действия цитокинов на уровне клетки, как протективного механизма. Патологический процесс при СКВ характеризуется наличием СВ у большинства пациентов, в то время как в группах АС и РА можно только предполагать наличие СВ с более умеренными проявлениями СВР у части пациентов. С увеличением количества различных органов и тканей, затрагиваемых аутоиммунными процессами, увеличивается выраженность СВР.