

рует относительную безопасность и позитивное влияние иммунокоррекции УТ больных ХОЗЛ антительных гипореспондентов по ЭТ.

Ключовые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, антиэндотоксиновый иммунитет, иммунорекция, экстракт *Uncaria tomentosa*.

Summary

Biloglazov V.O., Ali Mochamad Tasha. *Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary diseases, systemic inflammation and antibody responses to endotoxin: immunomodulatory actions by Uncaria tomentosa extracts.*

The aim was to study the effect of COPD patients of common subtypes of the antibody response to Gram-negative flora endotoxin (ET) on quality of life and efficiency correction of antiendotoxin immunity imbalance by extracts *Uncaria tomentosa* (UT). 68 COPD patients undergoing COPD protocol therapy were enrolled in this investigations. According levels of anti-ET-IgG COPD patients were divided into two groups. 1st group were included 36 patients which have got lower levels of anti-ET-IgG ($2\delta Me \pm m$) - antibody ET hyporesponders. 2nd groups – 32 patients have got normal or increased anti-ET Ig G levels (antibody ET normohyperresponders). 30 healthy donors were studied also. According complimentary treatment by UT extract all COPD patients were randomized into 4 groups. 1 A and 2 A were included 18 hyporesponders patients and 16 antibody ET normohyperresponders which obtained treatment correspondingly COPD treatment protocol (control groups); 1 B and 2 B were included 18 hyporesponders patients and 16 antibody ET normohyperresponders which received combined treatment - protocol treatment plus 180 mg daily by COPD patients extract during one month. Quality of life scores were assessment by the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C), levels of antiendotoxin antibodies (anti-ET), C-reactive protein (CRP) were investigated by ELISA test. Symptoms, activity, impact and common scales, levels of CRP were significantly higher but forced expiratory volume in one second were significantly less among 1st group COPD patients. After treatment with UT in combination with protocol COPD treatment symptoms, impact and common scales of SGRQ-C, levels of CRP were reduced and anti-ET Ig A, G, M only in 1 B group COPD patient. This study demonstrates relative safety and benefit of immunomodulatory actions by UT in COPD patients with antibodies hyporesponder to ET.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, antiendotoxin immunity, immunomodulatory actions.

Рецензент: д.мед.н., проф. И.В. Лоскутова

УДК 616.72 – 002.72: 579.01.8:616-097. 575

СОСТОЯНИЕ МУКОЗАЛЬНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АТРИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОПАТИЕЙ

В.А. Белоглазов, А.В. Петров, К.В. Абрамова, А.И. Гордиенко
ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского» (Симферополь)

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, разработку и внедрение в практику новых болезньюмодифицирующих препаратов, схем лечения и методов реабилитации больных ревматоидным артритом (РА), в связи с резистентным болевым синдромом продолжают широко использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2]. НПВП наряду с положительными эффектами обладают рядом побочных эффектов. Одним из наиболее распространённых является поражение мукозального барьера гастродуоденальной зоны, развитие НПВП-индуцированной гастропатии (НПВП-ГП), что может создавать условия для избыточной транслокации эндотоксина (ЭТ) грамнегативной флоры кишечника в порталный кровоток и являться важнейшим фактором самоподдержания хронического воспаления [7,10,12]. Как известно, одним из наиболее чувствительных маркеров, отражающим воспалительную реакцию организма является С реактивный белок (СРБ) [8,9].

В связи с этим целью настоящей работы было изучение состояния мукозального антиэндотоксинового (анти-ЭТ) иммунитета и содержания СРБ у больных РА на фоне НПВП-ГП.

Материалы и методы исследований

Для достижения поставленной цели, обследовано 92 пациента с РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении КРУ «КБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя. Среди обследованных больных 12 чел (11%) мужчин, 80 чел (89%) женщин, средний возраст больных - $47 \pm 1,89$ л. Длительность заболевания от 1 года и до 20 лет. Диагноз РА устанавливали по критериям АСР (Американская Коллегия Ревматологов) [1]. Для объективного обследо-

вания суставов использовался стандартный опросник HAQ. Рентгенологическую стадию определяли по модифицированному методу Steinbrocker. Критериями включения больных был регулярный прием НПВП (больные получали селективные ингибиторы ЦОГ2 мелоксикам, нимесулид), симптомы желудочной диспепсии, вследствие чего, всем больным было проведено фиброгастроскопическое исследование с прицельной биопсией и уреазным тестом (для определения *H.pylori*). Диагноз НПВП-ГП устанавливали по результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии с биопсией и иммуногистохимического исследования биоптатов [10,17].

Методом простой рандомизации все больные были распределены на 3 клинические группы. В 1 группу вошли больные РА без ГП (n=18). 2 группу составили 57 больных, у которых были выявлены эрозивные повреждения слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ФЭГДС и отрицательный тест на *H.pylori* (НПВП ГП). 3 группу составили больные РА с НПВП ассоциированными язвами (НПВП-аЯ) (n=17). Контрольная группа была сформирована из 18 здоровых доноров, которые соответствовали больным РА по возрасту и половому распределению.

Материалом исследования служила периферическая кровь, слюна, которую получали при поступлении больного на стационарный этап лечения. Содержание секреторного анти-ЭТ IgA (sIgA) и общего sIgA в слюне, концентрацию СРБ в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) с использованием протоколов, разработанных в отделе клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» [3,4,5]. Уровень анти-ЭТ-sIgA и общего sIgA выражали в условных единицах оптической плотности (усл. ед. опт. плотн.), которую определяли с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech. Inc., USA), концентрацию СРБ- в мкг/мл. Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для непараметрических и параметрических критериев с использованием программы MedStat (серийный № MS0011) ДНПП ТОВ Альфа Донецк.

Полученные результаты и их обсуждение

Данные изучения уровня анти-ЭТ-sIgA, общего секреторного IgA в слюне и СРБ в крови больных РА с НПВП-ГП и аЯ представлены в таблице 1.

Показатели секреторного анти-ЭТ и общего иммуноглобулина А в слюне и концентрация С-реактивного белка у больных РА на фоне НПВП-ГП

Показатель	Стат. пок-ль	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа
Анти-ЭТ-sIgA усл.ед.опт.пл	M±m	0,032± 0,005 n=19	0,039± 0,005 n=18 p>0,05 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05	0,022± 0,017 n=57 p<0,01 p ₂₋₃ >0,05	0,018± 0,007 n=17 p<0,01
sIgA мг/л	M±m	150,3± 7,68 n=19	88,9± 4,53 n=18 p<0,01	86,1± 2,54 n=57 p<0,01	85,3± 2,03 n=17 p<0,01
СРБ, мкг/мл	M±m	1,74± 0,54 n=17	36,96± 3,85 n=18 p<0,001 p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,01	81,72± 2,33 n=57 p<0,01 p ₂₋₃ =0,03	94,21± 2,59 n=17 p<0,01

Примечание: p – достоверность различий с нормой; p₁₋₂ – достоверность различий между 1 и 2 клиническими группами; p₁₋₃ – достоверность различий между 1 и 3 клиническими группами; p₂₋₃ – достоверность различий между 2 и 3 клиническими группами.

Анализируя результаты, представленные в таблице 1 следует, что у больных РА во 2 и 3 клинических группах уровень секреторного анти-ЭТ-IgA в слюне достоверно снижен по сравнению с группой здоровых лиц и составляет соответственно 0,022±0,017 и 0,018±0,007 усл.ед.опт.плот (p<0,01 в обоих случаях, по критериям Данна). Данный показатель у больных РА без ГП достоверно не отличается от уровня нормы (p>0,05). Межгрупповых различий между соответствующим показателям не выявлено (p>0,05).

Как следует из данных таблицы 1, содержание общего секреторного IgA во всех 3 клинических группах достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,01) и составляет в 1 группе - 88,9±4,53 мкг/л, во 2 группе - 86,1±2,54 мкг/л, в 3 группе - 85,3±2,03 мкг/л. Достоверных различий между группами не выявлено.

Зарегистрировано достоверное повышение уровня СРБ в крови больных всех 3 клинических групп по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ и выше) (табл. 1). При проведении межгруппового сравнительного анализа выявлено повышенный уровень СРБ у больных 2 и 3 клинических групп по сравнению с 1 клинической группой ($p < 0,01$ во обоих случаях), а также достоверное повышение концентрации СРБ у больных 3 клинической группы по сравнению со 2 клинической группой ($p = 0,03$).

Нами был проведен корреляционный анализ между уровнем sIgA в слюне и СРБ в крови. Было установлено, что более высокая концентрация СРБ в крови ассоциировалась с более низким уровнем sIgA. У больных 1 клинической группы выявлено существование линейной корреляционной связи между уровнем sIgA и концентрацией СРБ ($R = -0,614$, $n = 18$, $p = 0,007$). Во 2 и 3 клинических группах также зарегистрировано существование корреляционной связи между уровнем sIgA и концентрацией СРБ соответственно ($\text{Tau} = -0,506$, $n = 57$, $p < 0,01$) и ($\text{Tau} = -0,394$, $n = 17$, $p = 0,02$).

Как известно, секреторный IgA является доминирующим иммуноглобулином мукозального иммунитета и играет важную роль в нейтрализации различных антигенных факторов, таких как бактериальные токсины, вирусы [11,16]. Повреждение мукозального барьера у больных РА, за счёт развития НПВП-ГП и аЯ, создаёт условия для транслокации различных ксенобиотиков в портальную кровь [15,17]. Одним из таких факторов может является эндотоксин (ЭТ) грамотрицательной флоры кишечника. В условиях патологии ЭТ относится к числу наиболее сильных индукторов воспалительных реакций [6,7]. Одним из самых чувствительных и ранних индикаторов системного воспалительного ответа организма является СРБ [14]. D. G. Haider et al в исследовании на здоровых донорах, которые получали низкие дозы ЛПС зарегистрировали достоверное повышение уровня СРБ уже через 4 часа после инъекции ЛПС [8]. В эксперименте на мышцах было показано значительное повышение концентрации СРБ в сыворотке крови через 24 часа после инъекции ЭТ [8]. По данным Oezner P. уровень СРБ коррелирует с прогрессированием эрозивного процесса в суставах у больных РА [13].

Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение концентрации общего sIgA и анти-ЭТ-sIgA у больных РА с сопутствующей НПВП-ГП и аЯ сопровождается более высоким уровнем СРБ. Таким образом, можно сделать заключение, что депрессия мукозаль-

ного звена иммунитета на фоне НПВП индуцированной ГП и аЯ у больных РА ассоциируется с высокой степенью активности основного заболевания и может подтверждать участие ЭТ в самоподдержании хронического воспаления у больных РА, а также формировать более тяжёлый клинический вариант течения заболевания.

Выводы

1. У больных РА с сопутствующей НПВП-ГП и НПВП-аЯ отмечается достоверное снижение анти-ЭТ и общего секреторного IgA в слюне по сравнению с контрольной группой, что связано с дисфункцией мукозального антиэндотоксинового иммунитета на фоне НПВП индуцированной ГП.

2. Выявлено достоверное повышение концентрации С-реактивного белка в крови больных РА всех 3 клинических групп по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ и выше).

3. Зарегистрировано существование корреляционной связи между уровнем sIgA в слюне и концентрацией СРБ в крови больных РА, которая у больных 1 клинической группы составляет $R = -0,614$ ($n = 18$, $p = 0,007$), 2 клинической группы- $\text{Tau} = -0,506$, $n = 57$, $p < 0,01$, 3 клинической группы- $\text{Tau} = -0,394$, $n = 17$, $p = 0,02$.

4. Депрессия мукозального иммунитета, в виде снижения секреторного анти-ЭТ-IgA, может создавать условия для избыточной транслокации ЭТ в портальную кровь, тем самым индуцируя патологические механизмы РА.

5. Патогенетически обоснованным, следует считать разработку лечебных стратегий у больных РА с НПВП ГП, направленных на ослабление воздействия ЭТ на иммунные структуры ассоциированные со слизистыми оболочками.

Литература

1. Коваленко В.Н. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / В.Н. Коваленко // Ліки України. - 2005. - № 1. - С. 24-26.
2. Насонов Е.Л. Новые направления в лечении ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Ревматол., иммунол. - 2003. - № 5 (68). - С. 15-18.
3. Гордиенко Ан. И. Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, IgA человека / Ан.И. Гордиенко, В.А. Белоглазов, Ал.И. Гордиенко // Імунологія та алергологія. - 2000. - № 1. - С. 12-15.
4. Гордиенко А.И. Новый подход к повышению специфичности определения антител к липополисахаридам грамотрицательных бактерий методом твердофазного иммуноферментного анализа / А.И. Гордиенко // Укр. біохім. журн. - 2004. - Т. 76, № 6. - С. 130-135.

5. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндоксинового секреторного IgA человека / А.И. Гордиенко // *Таврический медико-биолог. вестник*. - 2009. - Т. 12, № 3(47). - С. 82-89.

6. Yakovlev M. Element of endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxemia, endotoxin aggregation and endotoxin insufficiency / M. Yakovlev // *J. Endotoxin Research*. - 2000. - Vol. 16, № 2. - P.120-122.

7. Heine H. The biology of endotoxin / H. Heine, E.T. Rietschel // *Mol. Biotechnol.* - 2001. - Vol.19, № 3. - P. 279-296.

8. Haider D.G. C-reactive protein is expressed and secreted by peripheral blood mononuclear cells / D.G. Haider, N. Leuchten, G. Schaller // *Clinical and Experimental Immunology*. - 2006. - Vol. 146. - P. 533-539.

9. Surekha H. Rani serum ada and C-reactive protein in rheumatoid arthritis / H. Surekha, G. Madhavi, B.M.V. Srikanth [e.a.] // *Int. J. Hum. Genet.* - 2006. - Vol. 6 (3). - P. 195-198.

10. Fujimori S. A review of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury: focus on prevention of small intestinal injury / S. Fujimori, K. Gudis, C. Sakamoto // *Pharmaceuticals*. - 2010. - Vol. 3. - P. 1187-1201.

11. Дранник Г.Н. Имунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, А.Г.Дранник. - Киев: Полиграф плюс, 2009. - 143 с.

12. Ахмедов В.А. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В.А. Ахмедов, В.А. Винягина, А.Н. Судакова // *Тер. арх.* - 2007. - № 2. - С. 1-5.

13. Oezner P. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in postmenopausal women with rheumatoid arthritis / P. Oezner, S. Franke, A. Muller // *J. Rheumatol.* - 1999. - Vol. 38. - P. 841-846.

14. Shadick N.A. C-reactive protein in the prediction of rheumatoid arthritis in Women / N.A. Shadick, N.R. Cook, E.W. Karlson [e.a.] // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - Vol. 166. - P. 11-25.

15. Mucosal immune system: a brief review / N. Aguilera Montilla, M. Pérez Blas, M. López Santalla, J.M. Martín Villa // *Inmunología*. - 2004. - Vol. 23. - № 2. - P.207-216.

16. The immune geography of IgA induction and function / A.J. Macpherson, K.D. McCoy, F.-E. Johansen, P. Brandtzaeg // *Mucosal Immunology*. - 2008. - P.11-22.

17. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy / C.J. Hawkey // *Gastroenterology*. - 2000. - Vol. 119. - P. 521-535.

Резюме

Белоглазов В.А., Петров А.В., Абрамова К.В., Гордиенко А.И. Состояние мукозального антиэндоксинового иммунитета и С-реактивный белок у больных ревматоидным артритом на фоне НПВП индуцированной гастропатии.

Статья посвящена изучению состояния мукозального антиэндоксинового (анти-ЭТ) иммунитета и С-реактивного белка (СРБ) у больных ревматоидным артритом (РА) с сопутствующей НПВП гастропатии (ГП) и НПВП ассоциированными язвами (НПВП-аЯ). Выявлено достоверное снижение анти-ЭТ и общего секреторного IgA в слюне у больных РА с сопутствующей НПВП-ГП и аЯ по сравнению с контрольной группой, что сопровождается достоверным повышением концентрации СРБ в крови. Полученные данные свидетельствуют о депрессии мукозального иммунитета у данной категории больных, что ассоциируется с высокой степенью активности основного заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, мукозальный иммунитет, С-реактивный белок, гастропатия.

Резюме

Білоглазов В.О., Петров А.В., Абрамова К.В., Гордієнко А.І. Стан мукозального антиендоксинового імунітету і С-реактивний білок у хворих на ревматоїдний артрит з супутньою гастропатією.

Стаття присвячена вивченню стану мукозального антиендоксинового (анти-ЕТ) імунітету і С-реактивного білку (СРБ) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) з супутньою НПЗП -гастропатією (ГП) та НПЗП асоційованою виразкою (аВ). Було встановлено вірогідне зниження анти-ЕТ і загального секреторного IgA в слині у хворих з супутньою НПЗП -ГП та аВ у порівнянні з контрольною групою, що супроводжується вірогідним підвищенням концентрації СРБ в крові. Виходячи з отриманих даних, депресія мукозального імунітету у цієї категорії хворих асоціюється з високою активністю захворювання.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, мукозальний імунітет, С-реактивний білок, гастропатія.

Summary

Biloglazov V.A., Petrov A.V., Abramova K.V., Gordienko A.I. The state of mucosal antiendotoxin immunity and C reactive protein in patients with rheumatoid arthritis and gastropathy.

The purpose of this work was to study the state of mucosal antiendotoxin (anti-ET) immunity and C reactive protein (CRP) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and NSAD-gastropathy (GP) or NSAD associated ulcers (aU). It was revealed significant lower level of anti-ET and general secretory IgA in saliva of patients with NSAD-GP or aU than in control group. This changes were accompanied with higher concentration of CRP in blood. Based on our results the depression of mucosal immunity in this category of patients is associated with high activity of disease.

Key words: rheumatoid arthritis, mucosal immunity, C reactive protein, gastropathy.

Рецензент: д.мед.н., проф. М.О. Пересадін