

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

ЦЫБРИЙ КРИСТИНА СЕРГЕЕВНА

УДК 616.5-002.525.2-018.2-031.25-099-071-08.168

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ ПОЛИАРТРИТЕ, ВЫЗВАННОМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКОЙ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в Республиканском травматологическом центре Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Золотухин Сергей Евгеньевич,
Республиканский травматологический центр
Министерства Здравоохранения Донецкой
Народной Республики, г. Донецк,
заведующий отделом координации научных
исследований и прогнозирования

Официальные
оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, член-
корр. НАМНУ
Ельский Виктор Николаевич,
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО,
профессор кафедры патологической физиологии

доктор медицинских наук, старший научный
сотрудник
Жуков Юрий Борисович
Центральная городская больница № 14 г. Донецка
МЗ ДНР, заведующий отделением травматологии

Ведущая
организация: Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В. К. Гусака Министерства
Здравоохранения Донецкой Народной Республики,
г. Донецк

Защита состоится _____ 2020 года в 10:00 на заседании
Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.
Тел. (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан « » _____ 2020 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
к. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое системное заболевание с многообразными дефектами иммунной регуляции, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, характеризующееся нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран с образованием аутоантител к этим структурам, проявляющееся скелетно-мышечными изменениями и почечными, кожно-слизистыми, неврологическими, кардиоваскулярными и респираторными проявлениями (К.С. Аргунова, 2017; А.В. Аршинов и соавт., 2018; А.С. Гаффарова, А.Н. Муминова, 2019; А.И. Загребнева, 2016; Л.У. Зияходжаева, Ш.Б. Маматкурбонов, 2017; И.Д. Кан, И.В. Крысанкин, 2018; П.В. Корой, 2018; В.А. Озерова и соавт., 2018; Л.В. Хіміон, І.В. Климась, 2018; S.C. Baе, Y. H. Lee, 2018; G. Bertias, A. Fanouriakis, 2019; F. Davatchi et al., 2016; W. Hu et al., 2016; C. Ruiz-Romero et al., 2019; С.А. Peschken et al., 2019; S.K. Sourour et al., 2017). СКВ относится к наиболее частым системным заболеваниям соединительной ткани (R. Quintana et al., 2016; N. Fara et al., 2019), которое резко ухудшает качество жизни больных (А.Э. Дворовкин и соавт., 2017). В мире распространенность СКВ составляет 9-10 человек на 100 тыс. населения (С. McDougall et al., 2017).

При СКВ возникает симметричный полиартрит преимущественно мелких суставов. Наряду с поражением сухожильно-связочного аппарата суставов в патогенез включаются мышцы (К.С. Аргунова, 2017). Со временем в суставах фолрмируются подвывихи, сгибательные контрактуры, реже костно-хрящевая деструкция (S. Kasturi et al., 2016). В синовиальной оболочке развивается воспалительный процесс, который определяет клиническую картину суставной патологии и является движущей силой ее прогрессирования (I. Castrejon et al., 2015).

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), формирующийся при СКВ, связан с поражением почек (Л.Ф. Богмат и соавт., 2017; А.П. Ребров, А.Н. Оксеньчук, 2016; A. Davidson et al., 2019; Y. Shi et al. 2019)), печени (П.В. Корой, 2018; И.А. Носова, 2016), кожи (И.Б. Башкова, Ю.В. Цыганова, 2016; J. Bogaczewicz et al., 2019; E. Voontaveeyuwat et al., 2019), респираторной (А.В. Петров, А.С. Гаффарова, 2019; Y. Santamaria-Alza et al., 2019) и нервной систем (Л.У. Зияходжаева, Ш.Б. Маматкурбонов, 2017; Л.В. Хіміон, І.В. Климась, 2015; С. Soubrier et al., 2019; С.О. López-López et al., 2019), лимфатических узлов и желез внутренней секреции (М.М. Тлиш и соавт., 2016). Он усиливает нарушения в структуре и функции суставов (S. Kasturi, S. Goodman et al., 2016; D. Hammaker, G.S. Firestein, 2018; D.Q. Chen et al., 2018).

Усиливать СЭИ могут негативные экологические факторы окружающей среды регионов проживания больных (F. Julián-Santiago et al., 2016; Y. Granados et al., 2015). Определенные токсические эффекты способны оказывать основные средства патогенетической терапии больных СКВ – глюкокортикоидные гормоны (ГКГ) (Н.В. Середавкина и соавт., 2018; Н.А. Хамраева, Э.С. Тоиров, 2015; S. Nagiwarra et al., 2015), цитостатики (Д.А. Роженцева и соавт., 2017; С.К.

Соловьев и соавт., 2015), противоицитокиновые средства (Н.Р. Раимкулова, Д.С. Баратова, 2017; М.С. Хакбердиева, 2019; S. Cohen et al., 2016), 4-аминохинолиновые производные (Г.А. Сефербеков, 2015).

Необходимо отметить, что еще не определены клиническая значимость скрытого СЭИ у больных полиартритом, вызванным СКВ и степень его влияния на тяжесть течения системных проявлений заболевания. Остаются также неизученными факторы, определяющие ЭИ, не ясны их взаимосвязи с лабораторными показателями патологического процесса, не выяснена роль отдельных групп медикаментозных препаратов на выраженность СЭИ, а того – на эффективность патогенетической терапии.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертация выполнялась в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР. Она являлась фрагментом темы Министерства здравоохранения Украины «Оптимизация патогенетической терапии поражений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов при ревматических заболеваниях (клинико-экспериментальные исследования)» (№ госрегистрации 0105U008727). Соискательница являлась соисполнителем данной темы. Работа также являлась фрагментом темы МЗ ДНР «Хирургическое лечение открытых боевых повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе», где соискательница была соисполнителем.

Цель и задачи исследования. Цель исследования – определить значение эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки и оценить эффективность и токсичность проводимой терапии. Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить частоту развития СЭИ у больных с полиартритом при СКВ с разным клиническим течением заболевания, определить в крови характер изменений маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, токсичных МЭ) и выделить прогностические критерии.

2. Исследовать в крови больных уровень эндотоксических антител (IgG-ЭТА, IgM-ЭТА), определить величину эндотоксического индекса, проанализировать связь этих показателей с тяжестью клинических признаков патологического процесса, с аутоантителообразованием и различными маркерами ЭИ, выделить прогностические критерии.

3. Определить в крови больных содержание токсичных МЭ (Ba, Cd, Li, Pb, Sr), выявить степень зависимости их содержания от клинико-лабораторных проявлений болезни, установить взаимосвязи микроэлементоза с концентрациями продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций и эндотоксических антител, выделить прогностические критерии.

4. Проанализировать значение СЭИ и отдельных маркеров ЭИ (параметров малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активности

ксантинооксидазы, значений аммиака, мочевины, креатинина, нитритов, пептидной, аминокпептидной, нуклеотидной фракций МСМ и фракции, содержащей ароматические хромофоры, КМСМ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, эндотоксический индекс, Ва, Сd, Li, Pb, Sr) в патогенезе СКВ.

5. Оценить эффективность патогенетического лечения больных системной красной волчанкой с СЭИ и без такового, выявить влияние используемых препаратов на уровень в крови продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител и токсичных МЭ изучить характер влияния отдельных маркеров ЭИ на результаты терапевтических мероприятий и выделить прогностические критерии эффективности лечения.

Объект исследования – СЭИ при СКВ.

Предмет исследования – частота развития и характер проявлений СЭИ при СКВ, параметры маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител, токсичных МЭ) в крови, значение СЭИ, показателей малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активности ксантинооксидазы, значений аммиака, мочевины, креатинина, нитритов, пептидной, аминокпептидной, нуклеотидной фракций МСМ и фракции, содержащей ароматические хромофоры, КМСМ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, эндотоксического индекса (ЭТИ), Ва, Сd, Li, Pb, Sr в патогенезе СКВ, степень влияния предшествующей патогенетической терапии на уровни маркеров ЭИ, сравнительная эффективность лечения больных с СЭИ и без такового, зависимость результатов терапевтических мероприятий больных СКВ от исходных показателей ЭИ.

Методы исследования – клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерение артериального давления), инструментальные (электрокардиография, рентгенография суставов и органов грудной клетки, сонография суставов, внутренних органов, щитовидной железы и лимфатических узлов, эхокардиография), биохимический (изучение в крови диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности ксантинооксидазы, аммиака, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, нитритов, МСМ разных фракций с подсчетом интегрального индекса интоксикации – ИИИ), физико-химический (изучение ПН и критерия МСМ – КМСМ), атомно-абсорбционный спектрометрический (определение содержания Ва, Сd, Li, Pb, Sr в сыворотке крови больных), иммуноферментный (исследование уровней IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, АНФ, АДНК, АКЛ с подсчетом ЭТИ), статистические (вариационный, непараметрический, корреляционный, одно- и многофакторный дисперсионный компьютерный анализ).

Научная новизна полученных результатов. Впервые определены частота развития и характер лабораторных проявлений СЭИ при полиартрите, вызванным СКВ. Установлены в крови параметры маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител, токсичных МЭ), характеризующие тяжесть ЭИ. Впервые установлено патогенетическое значение в СЭИ при СКВ

показателей малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активности ксантиноксидазы, значений аммиака, мочевины, креатинина, нитритов, пептидной, аминокислотной, нуклеотидной фракций МСМ и фракции, содержащей ароматические хромофоров, КМСМ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА, ЭТИ, Ва, Сd, Li, Pb, Sr. Впервые дана оценка предшествующей патогенетической терапии на маркеры ЭИ у больных полиартритом при СКВ.

Практическое значение полученных результатов. На основе изучения маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, эндотоксических антител, токсичных МЭ) определены факторы, позволяющие прогнозировать течение СКВ. Разработаны прогностические критерии высокой активности СКВ, почечной недостаточности, напряженности аутоиммунитета, а также токсичности фармакологических препаратов, применяющихся при лечении больных с полиартритом, вызванным СКВ.

Положения, выносимые на защиту.

1. СКВ обычно протекает с СЭИ. Этот синдром формируют поражения органов и тканей аутоиммунным воспалением, эндотоксин грамнегативной кишечной флоры, токсические факторы внешней среды, в том числе токсические микроэлементы и большинство лекарственных препаратов, используемых в составе патогенетической терапии. Диагностируется этот синдром у больных с волчаночным полиартритом на основании определения в крови повышенной активности ксантиноксидазы, концентрации нитритов, фракций МСМ и Pb.

2. Антитела к эндотоксину грамнегативной кишечной флоры имеют прогностическое значение, а их концентрация зависит от степени активности патологического процесса, содержания АКЛ и тяжести поражения внутренних органов и тканей опорно-двигательного аппарата.

3. Уровень токсических микроэлементов – Li и Pb, влияют на выраженность СЭИ. Концентрация Ва, Li и Sr коррелирует с ядерными аутоантителами, подтверждает участие микроэлементоза в механизмах аутоиммунного процесса и СЭИ.

4. Продукты перекисного окисления липидов участвуют в патогенезе поражения тканей сердца и легких, азотистые соединения – лимфоузлов и почек, МСМ – некрозов кости, поражении серозных оболочек и скелетных мышц.

5. Эффективность патогенетической фармакотерапии зависит от выраженности СЭИ. В свою очередь эндогенную интоксикацию увеличивают глюкокортикоидные гормоны, НПВС, антикоагулянты, антиагреганты и цитостатики.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на Международных научно-практических конференциях. Внедрены в практику консультативной поликлиники РТЦ МЗ ДНР, ревматологического и нефрологического отделений Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, в ревматологическом отделении Донецкой городской клинической больницы №5, в Донецкой городской клинической больнице №20, в терапевтических клиниках Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины и Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, а также в педагогический процесс Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в полученные результаты исследований является основным и состоит в разработке научной концепции диссертации, анализе литературных источников по проблеме, подборе, обследовании и лечении больных СКВ. Автор предложила критерии, позволяющие прогнозировать течение СКВ и контролировать эффективность терапевтических мероприятий, самостоятельно выполнила статистическую обработку результатов и внедрила их в практику. Диссертанткой не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа апробирована на заседании общества травматологов-ортопедов МЗ ДНР, совместном заседании кафедр пропедевтики внутренней медицины и общей практики – семейной медицины, пропедевтической и внутренней медицины, семейной медицины факультета последипломного образования, внутренней медицины №1 и №2, ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 24 научных работы, в том числе 11 статей в рецензируемых изданиях и 3 статьи в журналах и сборниках (4 статьи – без соавторов), 10 тезисов в материалах конференций и форумов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 109 страницах текста, состоит из введения, 7 глав (в том числе обзора литературы, материалов и методов, 5 глав собственных исследований), обобщения и анализа полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы, который содержит 191 наименование (68 кириллицей и 123 латиницей). Работа иллюстрирована 22 таблицами и 30 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 63 больных СКВ в возрасте от 16 до 57 лет (в среднем $34,1 \pm 10,6 \pm 1,3$ лет), среди которых было 5 (7,9%) мужчин в возрасте $29,0 \pm 10,5 \pm 4,7$ лет и 58 (92,1%) женщин в возрасте $34,6 \pm 10,5 \pm 1,4$ лет ($t=1,1$, $p=0,3$). Длительность манифестации заболевания составила $10,0 \pm 7,6 \pm 0,1$ лет, подострое течение СКВ

констатировано в 12 (19,1%) наблюдениях, хроническое – в 80,9%), минимальная степень патологического процесса имела место в 14 (22,2%) случаях, умеренная – в 25 (39,7%), высокая – в 24 (38,1%).

Поражение суставов отмечено у 100% от общего числа обследованных пациентов, костной системы - асептические остеонекрозы (костно-хрящевая секвестрация со вторичным остеосклерозом эпифиза, чаще головки бедренной кости) выявлены в 4,8% от общего числа больных СКВ, кожи - у 82,5%, слизистых оболочек – у 7,9%, скелетных мышц – у 22,2%, лимфатических узлов – у 41,3%, миокарда – у 63,5%, эндокарда и клапанов сердца – у 79,4%, серозных оболочек – у 28,6%, легких – у 44,4%, почек – у 77,8%, печени – у 36,5%, селезенки – у 19,1%, щитовидной железы – у 17,5%, ЦНС – у 33,3%, ПНС – у 11,1%, алопеция диагностирована в 41,3% наблюдениях, синдром Рейно – в 30,2%, АФЛС – в 38,1%, что нашло свое отражение на рис. 1. Нефротический синдром имел место у 12,3% от числа больных с волчаночным нефритом, снижение функции почек – у 10,2%.

Синовиты обнаружены в 81,2% случаев, энтезопатии – в 77,5%, симметричный полиартрит – в 63,3%, деформирующую неэрозивную артропатию – в 23,6%, остеонекрозы – в 58,5%, кальцификаты мягких тканей – в 36,2%, остеосклероз дистальных фаланг пальцев (атеросклероз) – в 49,1%, вторичный остеоартроз установлен у 37,1% от числа больных. Волчаночные клетки Харгревса и феномен Хазерика в периферической крови были обнаружены у 47 (74,6%) пациентов, АНФ – у 51 (80,9%), АДНК – у 45 (71,4%), АКЛ – у 20 (31,8%). При этом средние параметры АНФ составили $1:281,3 \pm 342,0 \pm 43,1$, АДНК – $11,5 \pm 13,6 \pm 1,7$ Е/мл, АКЛ – $5,6 \pm 6,2 \pm 0,8$ Е/мл.

Комплекс обследования был построен на клиническом, рентгенологическом (рентгенография периферических суставов и органов грудной клетки), лабораторном (биохимическом, иммунологическом, иммуноферментном, физико-химическом, атомно-абсорбционном), электрофизиологическом (электрокардиография), ультразвуковом (эхокардиография, сонография печени, почек, селезенки, суставов, щитовидной железы, лимфатических узлов) исследовании. При диагностике СКВ пользовались Нью-Йоркскими критериями Американской ревматологической ассоциации 1997 года (Коваленко В.М., 2013), рекомендованных Ассоциацией ревматологов Украины.

Среди лабораторных тестов оценки степени ЭИ организма предложены методы миграции полинуклеарных лейкоцитов под слоем агарозы (Е.Н. Александрова и соавт., 2015), эмбриотоксичности сыворотки крови на экспериментальных животных (крысах) (N. Pannu, A. Bhatnagar, 2019), фотоустойчивый люминесцентный кварцевый тест (K. Duus et al., 2017). Нами изучены M+SD 18 показателей крови (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, ксантинооксидаза, аммиак, мочевины, креатинин, мочевины, нитриты, MCM₂₃₈, MCM₂₅₄, MCM₂₆₀, MCM₂₈₀, адсорбционный коэффициент MCM (KMCM), Ba, Cd, Li, Pb, Sr). Все показатели были оценены в 1 балл, в случаях >M+SD – в 2 балла, а при >M+2SD – в 3 балла. Сумму баллов делили на число исследованных показателей, получая интегральный индекс интоксикации

(ИИИ). О наличии интоксикации говорили в случаях, когда ИИИ>1.

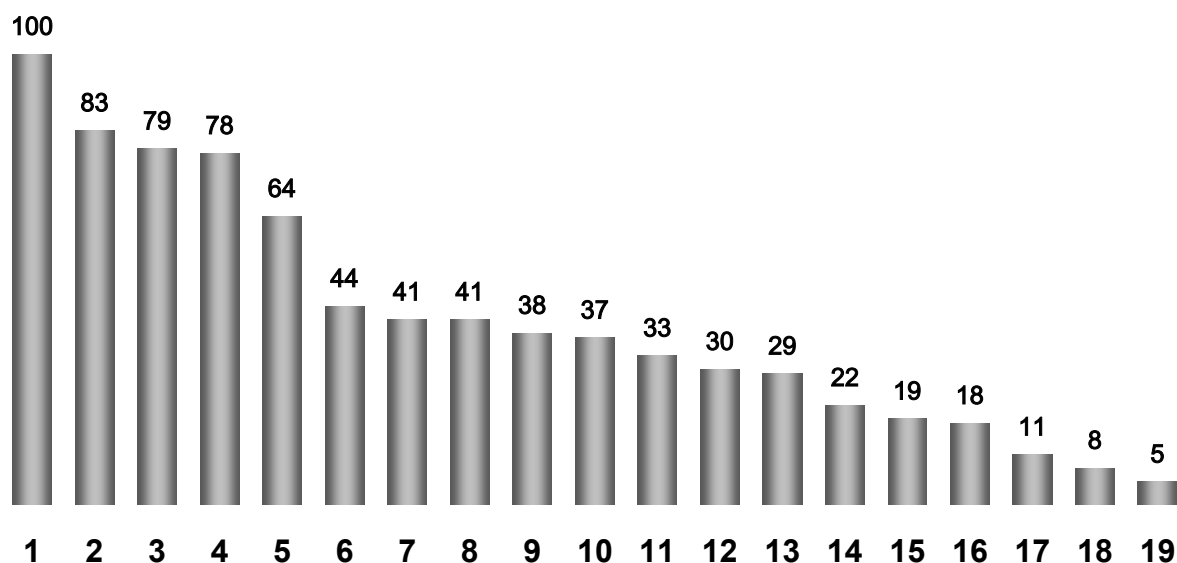


Рис. 1. Частота отдельных признаков СКВ (%). Примечание. 1 – поражение суставов, 2 – поражение кожи, 3 – поражение эндокарда и клапанов сердца, 4 – поражение почек, 5 – поражение миокарда, 6 – поражение легких, 7 – алопеция, 8 – поражение лимфатических узлов, 9 – АФЛС, 10 – поражение печени, 11 – поражение ЦНС, 12 – синдром Рейно, 13 – поражение серозных оболочек, 14 – поражение скелетных мышц, 15 – поражение селезенки, 16 – поражение щитовидной железы, 17 – поражение ПНС, 18 – поражение слизистых оболочек, 19 – асептические остеонекрозы.

Для определения концентраций аммиака, мочевины, креатинина, мочевой кислоты и активности ксантиноксидазы в крови использовали биохимический анализатор “BS-200” (Китай). МСМ (маркеры эндогенной интоксикации) исследовали скрининговым спектрофотометрическим методом (“СФ-46”, Россия) при длинах волны 238, 254, 260 и 280 нм, что соответствовали аминокептидной, пептидной, нуклеотидной фракции и фракции, содержащей ароматические хромофоры (осаждение белков из сыворотки проводили 10% раствором трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции) (Парфенова Г.А. и соавт., 1997). Параметры диеновых конъюгатов и малонового диальдегида также определяли спектрофотометрически (Гаврилов В.Б., Мешкорудная М.И., 1997). Исследование уровня нитритов в крови выполняли с применением реактива Гриса (Голиков П.П. и др., 2000), а адсорбцию раствора измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 546 нм (в качестве стандарта использовали нитрит натрия).

Иммуноферментным методом исследовали содержание в сыворотке крови АНФ, АДНК, АКЛ, IgG-ЭТА, IgM-ЭТА (ридер “PR2100 Sanofi diagnostic pasteur”, Франция, наборы “ProCon”, Россия и “Amercham pharmacia biotech”, Великобритания) [13]. Подсчитывали эндотоксический индекс (ЭТИ) по формуле:

$$\text{ЭТИ} = (\text{IgG-ЭТА} : \text{IgM-ЭТА}) \times \text{ИИИ} \quad (1)$$

Межфазная тензиореометрия сыворотки крови проведена с помощью

методов максимального давления в пузырьке и анализа формы осесимметричных капель. Использованы компьютерные адсорбционные тензиометры «MPT2-Lauda» (Германия) и «ADSA-Toronto» (Германия-Канада). Результаты представлялись в виде тензиограмм – кривых зависимости межфазного натяжения от времени (t), на которых компьютер определял точки, соответствующие $t=100$ с (ПН), $t=0,01$ с (ПН1) и $t \rightarrow \infty$ (ПН2) (Казаков В.Н. и соавт., 2008; Думанский Ю.В., 2011). ПН характеризовало уровень в крови среднемолекулярных веществ. Кроме того, подсчитывали адсорбционный коэффициент МСМ (КМСМ) по формуле:

$$\text{КМСМ} = (\text{ПН2} : \text{ПН1}) \times (\Sigma \text{МСМ} : 4) \quad (2)$$

где $\Sigma \text{МСМ}$ – сумма концентраций МСМ разных фракций, 4 – число фракций.

С помощью метода атомно-абсорбционной спектроскопии с электрографитовым атомизатором (аппарат “SolAAr-Mk2-MOZe”, Великобритания) в сыворотке крови изучали содержание токсичных МЭ – Ва, Cd, Li, Pb, Sr. В качестве контроля МЭ в крови исследованы у 30 практически здоровых людей (10 мужчин и 20 женщин в возрасте от 18 до 60 лет).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы “Microsoft Excel” и “Statistica-Stat-Soft”, США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао (WR), Макнемара-Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p) (Боровиков В.П., Боровиков И.П. 1997; Лапач С.Н., и соавт., 2001; Тюрин Ю.Н., Макаров А.А., 1998; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002).

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Установлено, что синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) у больных СКВ развивался в 73,0% случаев. Он был обусловлен поражением суставов, почек, кожи и слизистых оболочек, печени, респираторной и нервной систем, лимфатических узлов и желез внутренней секреции (рис. 1). Определенные токсические эффекты в патогенезе болезни способны были вызывать токсины патогенной флоры очагов инфекции и кишечной микрофлоры, токсические факторы внешней среды и основные средства патогенетической терапии больных СКВ – ГКГ, цитостатики, противоцитотоксические средства, 4-аминохинолиновые производные и др. (рис. 2).

Для оценки токсического фактора в патогенезе СКВ мы сравнили лабораторные показатели в двух группах больных СКВ, у которых не было СЭИ и у которых он был.

По данным дисперсионного анализа было установлено, что на формирование СЭИ влияет уровень антител к ДНК (АДНК) ($p < 0,05$) и кардиолипину (АКЛ, $p = 0,03$), тяжесть поражения почек ($p = 0,01$), АФЛС ($p = 0,04$). Показано также, что при СЭИ в крови повышается активность ксантиноксидазы, концентрация нитритов, МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄, МСМ₂₆₀ и Pb

($p < 0,01$).

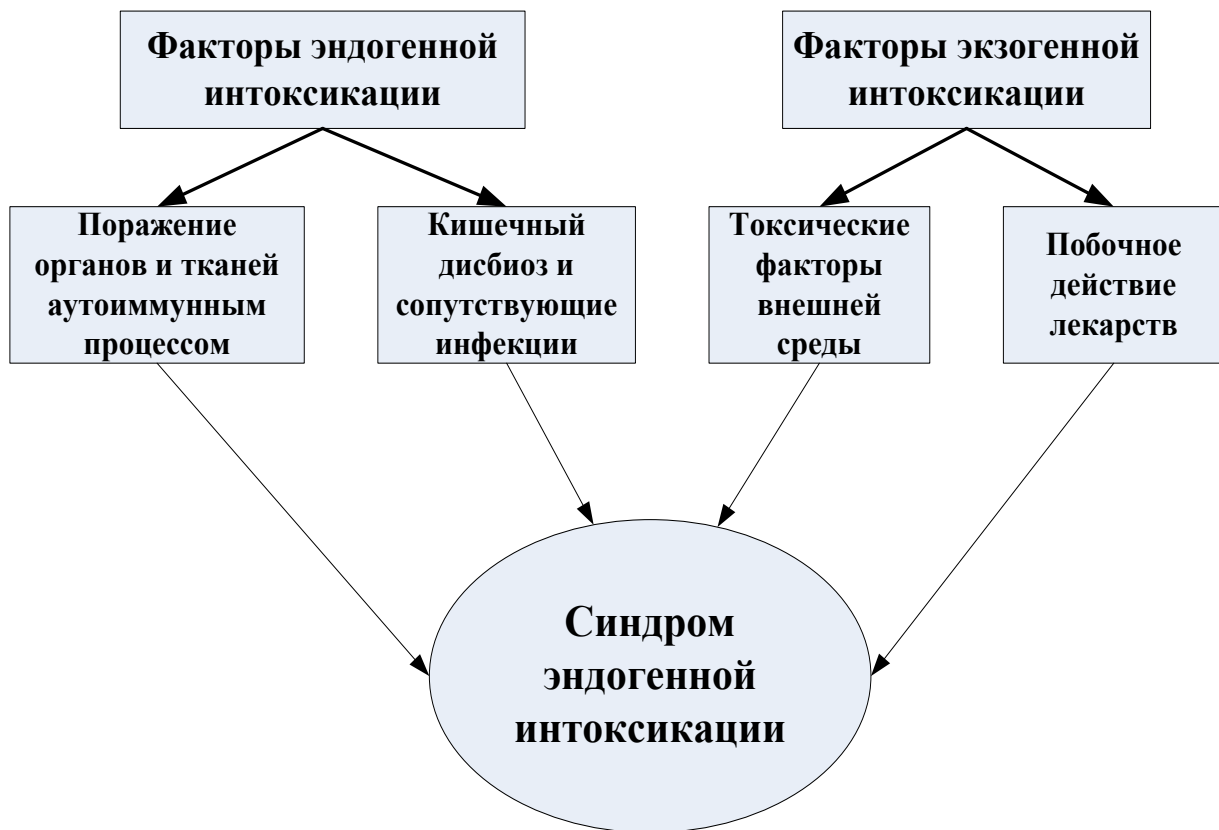


Рис. 2. Слагаемые синдрома эндогенной интоксикации при системной красной волчанке.

Для изучения роли эндотоксиновых антител в патогенезе СКВ и СЭИ были сравнены значения IgG-ЭТА и IgM-ЭТА у больных и здоровых людей. Эндотоксиновые антитела – это антитела к эндотоксину–липосахариду грамотрицательной флоры кишечника (Парфенова Г.А. и соавт., 1997). В здоровом кишечнике человека на эти бактерии приходится 70% всей флоры. Эндотоксин высвобождается при разрушении бактериальной клеточной стенки внутри и вне кишечника человека. Эндотоксин способен активировать синтез провоспалительных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда (Т.И. Дмитраченко и соавт., 2018).

Было установлено, что у больных показатели IgG-ЭТА в 2,6 раза ($p < 0.001$), а IgM-ЭТА на 23% ($p < 0.001$). По данным анализа Уилкоксона-Рао, на интегральное эндотоксиновое антителообразование достоверно влияют: активность патологического процесса, параметры в крови антител к кардиолипину, наличие асептических некрозов, волчаночного нефрита и поражения печени. Установлено, что ЭТИ (таблица 1) тесно связан с антинуклеарными антителами (АНФ, АДНК), с небелковыми азотистыми продуктами, MСM₂₃₈, MСM₂₅₄, MСM₂₆₀ и Sr (рис. 3).

Таблица 1.

Степень влияния отдельных маркеров эндогенной интоксикации
на уровень в крови эндотоксиновых антител

Маркеры ЭИ	Показатели эндотоксиновых антител					
	IgG-ЭТА		IgM-ЭТА		ЭТИ	
	D	p	D	p	D	p
1	1,4	0,3	0,9	0,5	1,6	0,2
2	0,5	0,9	0,8	0,7	0,4	0,9
3	1,2	0,4	0,9	0,6	2,6	0,02
4	1,4	0,3	0,9	0,5	3,7	0,004
5	0,9	0,6	1,4	0,2	4,8	0,001
6	0,9	0,6	1,6	0,1	2,3	0,04
7	0,7	0,8	2,3	0,01	3,3	0,007
8	1,2	0,4	1,1	0,3	1,1	0,3
9	1,2	0,4	0,5	0,9	6,1	<0,001
10	1,5	0,2	0,6	0,9	6,1	<0,001
11	2,5	0,05	0,5	0,9	7,0	<0,001
12	1,8	0,1	0,9	0,7	8,6	<0,001
13	2,7	0,05	0,9	0,6	2,6	0,03
14	1,3	0,4	0,7	0,9	9,7	<0,001
15	0,9	0,6	1,3	0,4	2,7	0,01
16	0,7	0,7	0,9	0,6	0,7	0,5
17	2,3	0,3	0,5	0,8	0,06	0,9
18	0,4	0,9	3,2	0,1	0,2	0,9
19	0,6	0,8	1,7	0,3	6,4	0,004

Примечание: 1 – диеновые конъюгаты, 2 – малоновый диальдегид, 3 – ксантинооксидаза, 4 – аммиак, 5 – мочевины, 6 – креатинин, 7 – мочевая кислота, 8 – нитриты, 9 – MCM₂₃₈, 10 – MCM₂₅₄, 11 – MCM₂₆₀, 12 – MCM₂₈₀, 13 – ПН, 14 – КМСМ, 15 – Ва, 16 – Cd, 17 – Li, 18 – Pb, 19 – Sr.

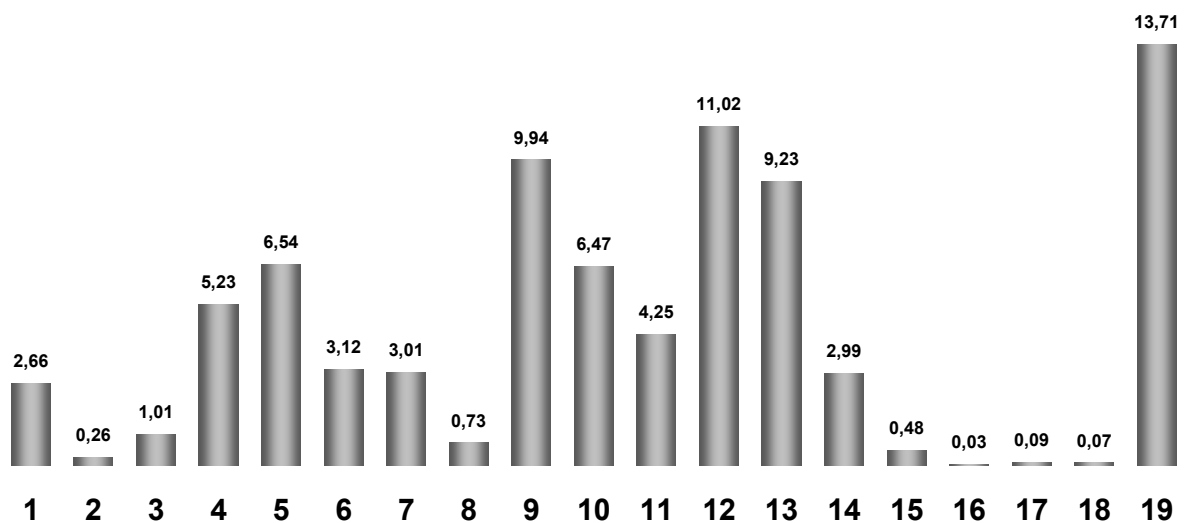


Рис. 3. Степень влияния отдельных маркеров эндогенной интоксикации на антителообразование эндотоксинов при СКВ (WR).

Примечание: обозначения как в таблице 1.

Для уточнения роли токсических микроэлементов в патогенезе системной красной волчанки исследованы в крови пять микроэлементов – Ba, Cd, Li, Pb, Sr. Проведено сравнение содержания этих МЭ в двух группах – больных СКВ и здоровых. По сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей содержание Li повышалось в 2,7 раза ($p < 0,001$), а Pb на 77,0% ($p < 0,001$). Известно, что Li является активатором воспалительного процесса, особенно неблагоприятно влияет он на течение артритов (Medha Barbhuiya and Karen H. Costenbader, 2016). Соединения стронция индуцируют развитие пневмофиброза, вызывают ломкость костей, что способствует поражению опорно-двигательного аппарата в целом (Q. Y. Li Q et al., 2019).

Изучено влияние некоторых факторов патогенеза течения СКВ и возраста больных на интегральное состояние микроэлементов в крови. По данным анализа Уилкоксона-Рао, наибольшее влияние имел возраст больных ($WR=7,4$, $p < 0,001$), степень активности патологического процесса ($WR=4,9$, $p < 0,001$) и длительность манифестации заболевания ($WR=2,1$, $p < 0,04$).

Нами выявлены достоверные корреляционные связи Ba, Li и Sr с ядерными аутоантителами – АНФ, АДНК, АКЛ и ЭТИ, что указывает на роль этих показателей в процессе формирования аутоиммунного процесса и эндогенной интоксикации. Участие Ba в патогенезе СКВ и синдрома ЭИ заключается в том, что этот МЭ ингибирует отток и приток калия через клеточную мембрану. Это позволило отнести Ba к нервно-мышечным ядам (J.L. Riera et al., 2019). Ba откладывается в костях и внутренних органах (E.M. Pedro, 2019). Наши исследования выявили участие Ba в формировании ядерных аутоантител.

Для выявления связи между показателями эндогенной интоксикации (ЭИ) и признаками СКВ проведен одно- и многофакторный дисперсионный анализ. Этот анализ показал, что ЭИ оказывает достоверное влияние на степень активности СКВ и появление антинуклеарных антител (АНК, АДНК). ЭИ формирует остеонекрозы, серозиты, нефрит, АФЛС и легочную гипертензию. На рисунке 4 представлены наиболее типичные связи признаков СКВ и параметров ЭИ. Как видно из рис. 4, продукты перекисного окисления липидов участвуют в патогенетических механизмах поражения сердца и легких. азотистые соединения – в поражении лимфоузлов и почек (чем замыкается порочный круг), МСМ – остеонекрозов, серозных оболочек (плеврита, перикардита) и скелетных мышц, токсические МЭ участвуют в развитии алопеции и патологии периферической нервной системы.

Для оценки эффективности фармакотерапии при СКВ и влияния отдельных препаратов на признаки СЭИ проводили дисперсионный анализ.

Для лечения больных наиболее часто использовали ГКГ, цитостатики и антиагреганты. Эффективность фармакотерапии оценивали в среднем через $12,8 \pm 0,3$ недели от начала лечения. Под «значительным улучшением» понимали снижение активности заболевания на две степени, а также исчезновение клинических признаков болезни. Под улучшением – уменьшение лабораторной степени активности болезни, неврологических расстройств, исчезновение серозитов и нефротического синдрома. Незначительное улучшение было

связано с уменьшением, но не исчезновением основных признаков СКВ. Отсутствие положительной динамики лечения обозначали как «отсутствие эффекта». В целом значительное улучшение имело место в 1,6% случаев, улучшение – в 65,1%, незначительное – в 27,0%, а отсутствие эффекта – в 6,4% случаев.

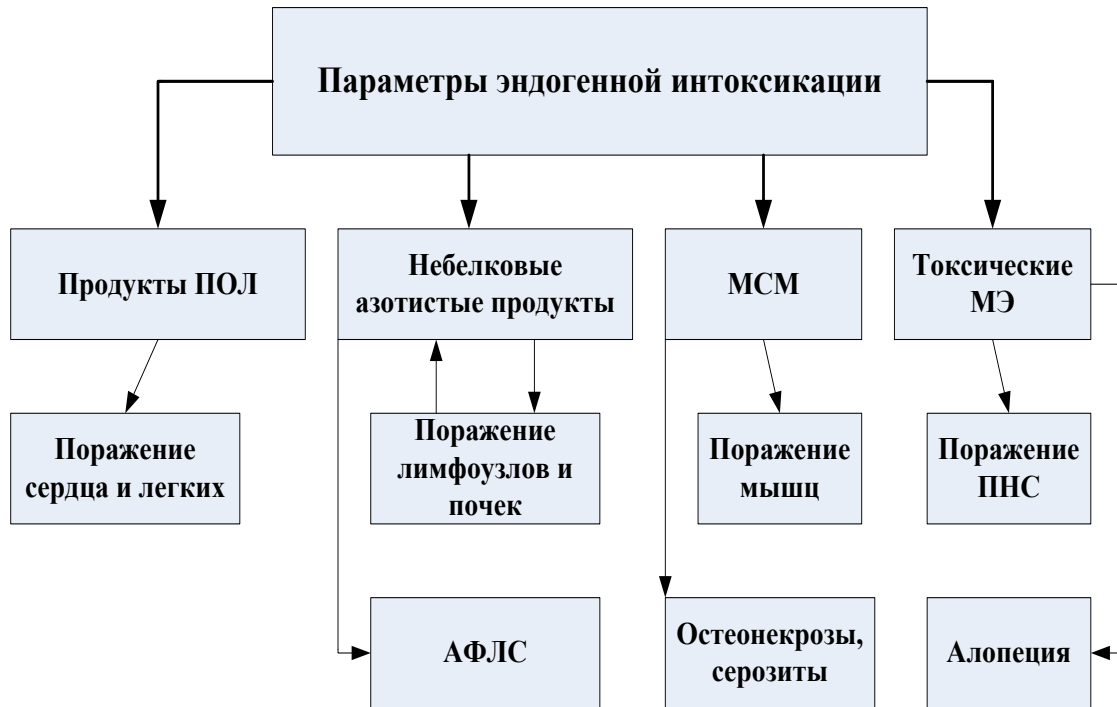


Рис. 4. Наиболее типичные связи признаков системной красной волчанки и параметров эндогенной интоксикации ($p < 0,05$).

При оценке влияния СЭИ на эффективность лечения было установлено, что эффективность лечения больных с СЭИ была ниже. Случаев, когда при СЭИ имело место значительное улучшение состояния больных не было. ЭИ увеличивали ГКГ, антикоагулянты, антиагреганты, НПВП и цитостатики. Однако их вклад в механизм СЭИ был разный (рис. 5).

Нами также показано, что высокий уровень в крови ксантинооксидазы достоверно ухудшает эффективность лечебных мероприятий. Активность ксантинооксидазы более 7 мкмоль/л/мин являлось прогностическим признаком дальнейших терапевтических мероприятий при СКВ.

Таким образом, в диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи в установлении роли эндогенной интоксикации в патогенезе СКВ, проведена оценка эффективности лечения и определена токсичность основных средств патогенетической терапии больных.



Рис. 5. Влияние отдельных препаратов на показатели СЭИ ($p < 0.001$)

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – на основании изучения интегрального состояния эндогенной интоксикации и отдельных параметров двадцати двух маркеров (продукты перекисного окисления липидов, небелковые азотистые соединения, МСМ разных фракций, эндотоксиновые антитела, токсичные микроэлементы) доказана роль эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки, установлены особенности клинико-лабораторного течения заболевания с СЭИ, проведена оценка эффективности лечения и определена токсичность основных средств патогенетической терапии больных.

1. Синдром эндогенной интоксикации развивается у 73% от числа больных волчаночным полиартритом. Его выраженность зависит от степени активности заболевания, поражения почек, печени, легких, наличия асептических остеонекрозов, легочной гипертензии, АФЛС, концентрации АДНК и АКЛ. Синдром эндогенной интоксикации проявляется повышением в крови активности ксантинооксидазы, концентрации нитритов, фракций МСМ и свинца. Высокую степень активности СКВ отражают: ИИИ > 1,4 баллов, IgG-ЭТА > 500 10^3 у.е. и Sr > 90 мкг/л.

2. У больных с волчаночным полиартритом концентрация антител к эндотоксину грамотрицательной кишечной флоры – IgG-ЭТА и IgM-ЭТА превышает показатели здоровых людей в 2,6 раза ($p < 0,001$) и на 23% ($p < 0,001$). Она имеет прогностическое значение и зависит от степени активности

патогенетического процесса, содержания АКЛ, наличия и тяжести асептических остеонекрозов, поражений суставов, почек, печени, нуклеотидной фракции МСМ, межфазной активности в зоне средних времен существования поверхности сыворотки, параметров аммонемии и урикемии.

Величина эндотоксического индекса тесно связана с концентрацией антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), небелковых азотистых продуктов, фракций МСМ и стронция. На азотемию и почечную недостаточность указывает величина ЭТИ > 4,3 у.е.

3. У больных с волчаночным полиартритом концентрация токсичных микроэлементов – лития и свинца превышала показатели здоровых людей в 2,7 раза ($p < 0,001$) и на 77,0% ($p < 0,001$). Интегральное состояние микроэлементоза имеет прогностическое значение и достоверно зависит от возраста пациентов, длительности манифестации и степени активности патологического процесса, тяжести поражения печени, клапанов сердца, нарушений возбудимости миокарда и диастолической функции левого желудочка.

Концентрация бария, лития, стронция достоверно коррелирует с ядерными аутоантителами – АНФ, АДНК, АКЛ и ЭТИ, что указывает на роль этих токсических микроэлементов в механизмах аутоиммунного процесса и эндогенной интоксикации.

4. Эндогенная интоксикация связана и достоверно определяет степень активности системной красной волчанки. Она влияет на появление антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), асептических остеонекрозов, серозитов, нефрита, АФЛС и легочной гипертензии. По данным ANOVA/MANOVA, продукты перекисного окисления липидов участвуют в патогенезе поражения сердца и легких, азотистые соединения – в поражении лимфоузлов и почек (чем замыкается порочный круг), МСМ – в появлении остеонекрозов, поражении серозных оболочек и скелетных мышц. Токсические микроэлементы участвуют в развитии алопеции и патологии периферической нервной системы.

5. При комплексном использовании фармакологических препаратов значительное улучшение состояния пациентов через $12,8 \pm 0,3$ недель от начала лечения имело место в 1,6% случаев, улучшение – в 65,1%, незначительное улучшение – в 27,0%, отсутствие эффекта в 6,4% случаев. Эффективность лечения больных с синдромом эндогенной интоксикации была достоверно ниже. Эндогенную интоксикацию достоверно увеличивали глюкокортикоидные гормоны, НПВС, антикоагулянты, антиагреганты и цитостатики. С использованием в схемах терапии глюкокортикоидов однофакторный дисперсионный анализ достоверно демонстрировал связь с малоновым диальдегидом, креатинином и ЭТИ, циклофосфамид и циклоспорин – с мочевиной, метотрексат – с $МСМ_{254}$ и IgM-ЭТА, азатиоприн – с КСМН и ИИИ, антиагреганты – с $МСМ_{260}$, мефетила микофенолат – с IgG-ЭТА.

Активность ксантинооксидазы > 7 мкмоль/л/мин указывает на токсичность фармакологических препаратов, применяющихся при лечении больных СКВ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показатели ИИИ>1,4 баллов, IgG-ЭТА>500 10³ у.е. и Sr>90 мкг/л отражают высокую степень активности СКВ.
2. Параметры ЭТИ>4,3 у.е. указывают на наличие у больных СКВ азотемии и могут отражать снижение функции почек.
3. Концентрация в крови Ва<2,2 мкг/л свидетельствует у больных СКВ о напряженности аутоиммунитета с формированием АНФ, АДНК IgM-ЭТА.
4. Активность ксантинооксидазы >7 мкмоль/л/мин при СКВ является прогнознегативным признаком дальнейших терапевтических мероприятий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Гюльмамедова М.Ф. Эффективность лечения больных системной красной волчанкой/ Гюльмамедова М.Ф., Синяченко О.В., **К.С. Цыбрий** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – Донецк. – 2008. - Том9, №4. - С.550-553. *(Диссертант изучила особенности фармакокоррекции при системной красной волчанке).*
2. Клініко-патогенетичне значення змін вмісту мікроелементів у крові хворих на системний червоний вовчак/ Є.П. Стефаненко, М.В. Єрмолаєва, П.О. Синяченко, **К.С. Цыбрий** // Університетська клініка. – Донецьк. – 2008. - Том 4, № 2. - С. 95-99. *(Диссертант провела исследование, изучила изменение минерального обмена).*
3. Молекули середньої маси в організмі хворих на системний червоний вовчак / Єрмолаєва М.В., Толстой В.А., Левада І.М., **К.С. Цыбрий** // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2009. - №12. - P.253-254. *(Диссертант провела исследование, изучила изменения биохимических показателей крови в условиях оксидативного стресса).*
4. Гюльмамедова М.Ф. Эффективность цитостатической терапии больных с системной красной волчанкой в зависимости от степени метаболических расстройств / Гюльмамедова М.Ф., Синяченко О.В., **К.С. Цыбрий** // Дерматологія та венерологія. - № 2 (44). – 2009. - С.40-44. *(Диссертант изучила особенности фармакокоррекции цитостатической терапии в условиях оксидативного стресса).*
5. Цыбрий К.С. Экспирация молекул средней массы при системной красной волчанке / К.С. Цыбрий // Питання експериментальної та клінічної медицини. - Вип. 14, Т.1. – 2010. - С.109-113.
6. Експіраторне виведення молекул середньої маси при системному червоному вовчаку і системній склеродермії / Совпель І.В., Єрмолаєва М.В., Синяченко О.В., **К.С. Цыбрий** // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Том 12, № 2. - С.201-203. *(Диссертант изучила особенности изменений биохимических показателей крови и в выдыхаемом воздухе).*
7. Цыбрий К.С. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки / К.С. Цыбрий // Міжнародний вісник медицини. - Т.6, № 2. – 2013. - С.55-58.

8. Цыбрий К.С. Эндотоксиновые антитела в крови больных системной красной волчанкой / К.С. Цыбрий // Питання експериментальної та клінічної медицини. - Вип.17, Т.3. – 2013. - С.48-52.
 9. Системная красная волчанка и экология / О.В. Синяченко, Е.В. Ливенцова, Е.Г. Игнатенко, **К.С. Цыбрий** // Український ревматологічний журнал. - 4(54). – 2013. - С.77-82. (*Диссертант досліджувала роль ксенобіотиків в оточуючій середі в патогенезі системної червоної волчанки*).
 10. Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке / О.В. Синяченко, П.О. Синяченко, Е.Г. Игнатенко, **К.С. Цыбрий** // Український терапевтичний журнал. - №4. – 2013. - С.26-30. (*Диссертант провела дослідження, вивчила зміни біохімічних показників крові*).
 11. Клинико-патогенетическое значение кремния при системной красной волчанке / О.В. Синяченко, Е.В. Ливенцова, Ю.В. Новикова, **К.С. Цыбрий** // Український терапевтичний журнал. - №1. – 2014. - С.18-22. (*Диссертант вивчила роль кремнієвого обміну*).
- Статті і тези в журналах, збірниках і матеріалах конференцій:
12. Цыбрий К.С. Показатели липидного обмена и его перекисного окисления при системной красной волчанке / М.Ф. Гюльмамедова, Е.П. Стефаненко, М.В. Ермолаева, **К.С. Цыбрий** // Тезиси доповідей науково-практичної конференції «Патогенетичні та терапевтичні аспекти метаболічного синдрому» - Харків. – 2008. - С.31-32.
 13. Цыбрий К.С. Эндогенная интоксикация молекулами средней массы у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / К.С. Цыбрий // Тези наукових доповідей V національного конгресу ревматологів України «Український ревматологічний журнал». – Київ. - 3(37). – 2009. - С.76.
 14. Цыбрий К.С. Уровень небелковых азотистых продуктов в конденсате выдыхаемой влаги у больных системной красной волчанкой / И.Н. Левада, Е.Н. Ливенцова, **К.С. Цыбрий** // Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Щорічні терапевтичні читання» присвячені 30-річчю дня заснування ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» Харків. – 2010. - С.149.
 15. Цыбрий К.С. Рівень токсичних мікроелементів в організмі хворих на системний червоний вовчак / К.В. Ливенцова, О.П. Стефаненко, М.В. Ермолаєва, **К.С. Цыбрий** // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»-Вінниця-2010-С. 74-75.
 16. Цыбрий К.С. Содержание токсичных микроэлементов в крови и волосах больных системной красной волчанкой / К.В. Ливенцова, Е.Н. Каминская, О.П. Стефаненко, **К.С. Цыбрий** // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Актуальні питання ревматологів». – Київ. – 2010. - С. 26.
 17. Цыбрий К.С. Зміни експіратів у хворих на системний червоний вовчак / К.В. Ливенцова, М.В. Ермолаєва, О.М. Лаушкіна, **К.С. Цыбрий** // Матеріали

- науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця. – 2011. - С. 56-57.
18. Цыбрий К.С. Экспираторное выведение молекул средней массы при системному червоному вовчаку / П.О. Синяченко, В.А. Толстой, О.М. Лаушкіна, О.Г. Котлярова **К.С. Цыбрий** // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». - Вінниця. – 2012. - С. 88-89.
 19. Цыбрий К.С. Токсичные микроэлементы в организме больных системной красной волчанкой / К.В. Ливенцова, П.О. Синяченко, В. Микукстс, **Цыбрий К.С.** // Материалы 75-го международного медицинского конгресса молодых учёных «Актуальные проблемы клинической, теоретической профилактической медицины, стоматологии и фармации». – Донецк. – 2013. - С. 360-361.
 20. Цыбрий К.С. Токсичні мікроелементи в довікллі та в організмі хворих при системному червоному вовчаку / К.В. Лівенцова, П.О. Синяченко, О.А. Антонова **К.С. Цыбрий** // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця. – 2013. - С. 53-55.
 21. Цыбрий К.С. Синдром эндогенной интоксикации при системной красной волчанке / Е.В. Ливенцова, Е.Г. Игнатенко, П.О. Синяченко **К.С. Цыбрий** // Тези наукових доповідей V національного конгресу ревматологів України «Український ревматологічний журнал». – Київ. - 3(53). – 2013. - С. 163-164.
 22. Цыбрий К.С. Синдром эндогенной интоксикации и оптимизация лечения больных системной красной волчанкой / К.С. Цыбрий // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования / Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвящённой 80-летию Чеченского государственного университета. (26-27 сентября 2018 г.) Грозный: ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». – Махачкала: АЛЕФ, 2018. – С. 144-153 (*Диссертант принимала участие в разработке алгоритма рекомендаций лечения*).
 23. Оценка эффективности лечения больных волчаночным артритом // С.Е. Золотухин, К.С. Цыбрий / Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. - №3. - С.42-46. (*Диссертант изучила особенности фармакокоррекции при системной красной волчанке*).
 24. Рентгенологическая диагностика и эффективность лечения больных волчаночным артритом / Н.Н. Шпаченко, К.С. Цыбрий, О.П. Зерний, Т.М. Чирах // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. - №4. - С.43-48. (*Диссертант принимала участие в разработке алгоритма рекомендаций лечения*).

АННОТАЦИЯ

Цыбрий Кристина Сергеевна. Патогенетическое значение эндогенной интоксикации при полиартрите, вызванном системной красной волчанкой. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.- Республиканский травматологический центр МЗ ДНР, Донецк, 2020.

В диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – на основании изучения интегрального состояния эндогенной интоксикации и отдельных параметров двадцати двух маркеров (продукты перекисного окисления липидов, небелковые азотистые соединения, МСМ разных фракций, эндотоксиновые антитела, токсичные микроэлементы). Доказана роль эндогенной интоксикации в патогенезе системной красной волчанки, установлены особенности клинико-лабораторного течения заболевания с СЭИ, проведена оценка эффективности лечения и определена токсичность основных средств патогенетической терапии больных. Под наблюдением находились 63 больных СКВ в возрасте от 16 до 57 лет (в среднем $34,1 \pm 10,6 \pm 1,3$ лет), среди которых было 5 (7,9%) мужчин в возрасте $29,0 \pm 10,5 \pm 4,7$ лет и 58 (92,1%) женщин в возрасте $34,6 \pm 10,5 \pm 1,4$ лет ($t=1,1$, $p=0,3$). Длительность манифестации заболевания составила $10,0 \pm 7,6 \pm 0,1$ лет, подострое течение СКВ констатировано в 12 (19,1%) наблюдениях, хроническое – в 80,9%), минимальная степень патологического процесса имела место в 14 (22,2%) случаях, умеренная – в 25 (39,7%), высокая – в 24 (38,1%). Изучена частота развития СЭИ у больных с полиартритом при СКВ с разным клиническим течением заболевания и в крови. Определен характер изменений маркеров ЭИ (продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций, токсичных МЭ). Установлено, что концентрация антител к эндотоксину грамотрицательной кишечной флоры – IgG-ЭТА и IgM-ЭТА превышает показатели здоровых людей в 2,6 раза ($p<0,001$) и на 23% ($p<0,001$). Она имеет прогностическое значение и зависит от степени активности патогенетического процесса, содержания АКЛ, наличия и тяжести асептических остеонекрозов, поражений суставов, почек, печени, нуклеотидной фракции МСМ, межфазной активности в зоне средних времен существования поверхности сыворотки, параметров аммонемии и урикемии. Величина эндотоксического индекса тесно связана с концентрацией антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), небелковых азотистых продуктов, фракций МСМ и стронция. Определено в крови содержание токсичных МЭ (Ba, Cd, Li, Pb, Sr), выявлена степень зависимости их содержания от клинико-лабораторных проявлений болезни, установлены взаимосвязи микроэлементоза с концентрациями продуктов перекисного окисления липидов, небелковых азотистых соединений, МСМ разных фракций и эндотоксических антител, выделены прогностические критерии. Показано, что эндогенная интоксикация связана и достоверно определяет степень активности системной красной волчанки. Она влияет на появление антинуклеарных антител (АНФ, АДНК), асептических остеонекрозов, серозитов, нефрита, АФЛС и легочной

гипертензии. Дана ее патогенетическая оценка. Проведена оценка эффективности патогенетического лечения больных системной красной волчанкой с СЭИ и без такового.

Выявлено, что эндогенную интоксикацию достоверно увеличивают глюкокортикоидные гормоны, НПВС, антикоагулянты, антиагреганты и цитостатики. С использованием в схемах терапии глюкокортикоидов однофакторный дисперсионный анализ достоверно продемонстрировал связь с малоновым диальдегидом, креатинином и ЭТИ, циклофосфамид и циклоспорин – с мочевиной, метотрексат – с МСМ₂₅₄ и IgM-ЭТА, азатиоприн – с КСМН и ИИИ, антиагреганты – с МСМ₂₆₀, мефетила микофенолат – с IgG-ЭТА.

Ключевые слова: артрит, системная красная волчанка, эндогенная интоксикация, клиника, патогенез, лечение.

ABSTRACT

Tsybry Christina Sergeevna. Pathogenetic significance of endogenous intoxication in case of polyarthritis caused by systemic lupus erythematosus. - As a manuscript.

Dissertation for degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.03 - pathological physiology. - Republican trauma center, DPR, Donetsk, 2020.

The dissertation presents a theoretical generalization of the results and the solution of the scientific problem is achieved - on the basis of study of the integral state of endogenous intoxication and the individual parameters of twenty-two markers (products of lipid peroxidation, non-protein nitrogen compounds, MWM of different fractions, endotoxin antibodies, toxic microelements). The role of endogenous intoxication in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus has been proved, features of the clinical and laboratory course of the disease with SEI have been established, treatment effectiveness has been evaluated and the toxicity of the main means of pathogenetic therapy of patients has been determined. We observed 63 patients with SLE aged 16 to 57 years (on average $34.1 \pm 10.6 \pm 1.3$ years), among whom 5 (7.9%) men aged $29.0 \pm 10.5 \pm 4.7$ years and 58 (92.1%) of women aged $34.6 \pm 10.5 \pm 1.4$ years ($t = 1.1$, $p = 0.3$) were. The duration of the disease manifestation was $10.0 \pm 7.6 \pm 0.1$ years, the subacute course of SLE was observed in 12 (19.1%) cases, chronic - in 80.9%), the minimum degree of the pathological process occurred in 14 (22, 2%) cases, moderate - in 25 (39.7%), high - in 24 (38.1%). The frequency of SEI in patients with polyarthritis in SLE with a different clinical course of the disease and in the blood was studied. The character of changes in EI markers (products of lipid peroxidation, non-protein nitrogen compounds, MWM of different fractions, toxic MEs) was determined. It was found the concentration of antibodies to endotoxin of gram-negative intestinal flora - IgG-ETA and IgM-ETA exceeds the performance of healthy people by 2.6 times ($p < 0.001$) and 23% ($p < 0.001$). It has prognostic value and depends on the degree of activity of the pathogenetic process, the content of AKL, the presence and severity of aseptic osteonecrosis, damage to joints, kidneys, liver, nucleotide fraction of MWM, interfacial activity in the zone of average times of the existence of the serum surface, parameters of ammonia and uricemia. The magnitude of the endotoxic index is

related to the concentration of antinuclear antibodies (ANF, ADNA), non-protein nitrogenous products, MWM and strontium fractions closely. The content of toxic MEs (Ba, Cd, Li, Pb, Sr) was determined in the blood, the degree of dependence of their content on the clinical and laboratory manifestations of the disease was revealed, the relationships of microelementosis with concentrations of lipid peroxidation products, non-protein nitrogen compounds, MWM of different fractions and endotoxic antibodies were established, prognostic criteria are indicated. It was found endogenous intoxication is associated and reliably determines the degree of activity of systemic lupus erythematosus. It affects the appearance of antinuclear antibodies (ANF, FDNA), aseptic osteonecrosis, serositis, nephritis, AFLS and pulmonary hypertension. Its pathogenetic assessment is given. The effectiveness of the pathogenetic treatment of patients with systemic lupus erythematosus with and without SEI has been evaluated.

It was revealed glucocorticoid hormones, NSAIDs, anticoagulants, antiplatelet agents and cytostatics significantly increase endogenous intoxication. When glucocorticoids were used in treatment regimens, one-way analysis of variance reliably demonstrated a connection with malondialdehyde, creatinine and ETI, cyclophosphamide and cyclosporin with urea, methotresate with MWM₂₅₄ and IgM-ETA, azathioprine with KSMN and IIM, antiplatelet agents with MWM₂₆₀ mefetil mycophenolate - with IgG-ETA.

Keywords: arthritis, systemic lupus erythematosus, endogenous intoxication, clinic, pathogenesis, treatment.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДНК антитела к нативной ДНК	СЭИ синдром эндогенной интоксикации
АКЛ антитела к кардиолипину	ЦНС центральная нервная система
АНФ антинуклеарный фактор	ЦС циклоспорин
АТ азатиоприн	ЦФ циклофосфамид
АФЛС антифосфолипидный синдром	ЭИ эндогенная интоксикация
ВА волчаночный артрит	ЭТА эндотоксические антитела
ГКГ глюкокортикоидные гормоны	ЭТИ эндотоксический индекс
ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота	Ва барий
ИИИ интегральный индекс интоксикации	D критерий дисперсии
КМСМ критерий МСМ	Ig иммуноглобулин
ММ мофетила микофенолат	Li литий
МСМ молекулы средней массы	M среднее значение
МТ метотрексат	M стандартная ошибка среднего значения
МЭ микроэлементы	P критерий достоверности
ПН поверхностное натяжение	Pb свинец
ПНС периферическая нервная система	R коэффициент корреляции
ПФС полиферментные смеси	SD стандартное отклонение среднего значения
СКВ системная красная волчанка	Sr стронций
СС СКВ суставной синдром, вызванный системной красной волчанкой	T критерий Стьюдента
	WR критерий Уилкоксона-Рао
	χ^2 критерий Макнемара-Фишера