

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТ ФТИЗИАТРИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д.14.21.630

На правах рукописи
УДК 616.721-002.77:616.155.32-085

Кулчинова Гулнура Абдурахмановна

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ
СПОНДИЛИТЕ**

14.01.22 – ревматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2022

Работа выполнена на базе Ошского государственного университета Министерства образования и науки Кыргызской Республики

Научный руководитель: **Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 Ошского государственного университета.

Официальные оппоненты: **Тогизбаев Галымжан Асылбекович** доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный ревматолог МЗ РК, профессор кафедры ревматологии Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, президент лиги Евразийских ревматологов, президент Казахской коллегии ревматологов (Казахстан, Алматы).

Абишева Сауле Тлеубаевна доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины №1 НАО «Медицинский университет Астана».

Ведущая организация: НАО «Медицинский университет Семей», кафедра ревматологии и неинфекционных болезней (071400, Республика Казахстан, г.Семей, улица Абая Кунанбаева, 103).

Защита диссертации состоится 31 октября 2022 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.21.630 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при Национальном центре фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Ошском государственном университете по адресу: 720020, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а, 2 этаж, в конференц зале, идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-czz-bkp-fxg>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра фтизиатрии при МЗ КР (720020, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а) и Ошского государственного университета (723500, г.Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте:

Автореферат разослан _____.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук**

Б.Б.Мырзалиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. За последние годы ревматические заболевания, при которых поражение опорно-двигательного аппарата является ведущим и определяет клинический трудовой прогноз, имеют устойчивую тенденцию к росту. В соответствии с данными ВОЗ более чем в 30% случаев временная нетрудоспособность и в 10% случаев общая инвалидность обусловлена ревматическими заболеваниями (Е.Л.Насонов, 2022; Ш.Ф.Эрдес, 2021).

Одно из ведущих мест в ряду ревматических заболеваний по высоким темпам прогрессирования болезни и ранней инвалидизации больных занимает анкилозирующий спондилит. Анкилозирующий спондилит – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию и инвалидности больных (Ш.Ф.Эрдес, 2021). Если среди всех больных ревматическими заболеваниями 6% являются инвалидами, то среди больных анкилозирующим спондилитом инвалиды составляют 36%, при этом 14% инвалидов вследствие анкилозирующего спондилита составляют лица в возрасте 30 лет, а около 10% больных анкилозирующим спондилитом становятся инвалидами уже в течении первых двух лет болезни (Т.В.Дубинина, В.М.Подрянова, Е.Е.Губарь и др, 2016).

В иммунопатогенезе анкилозирующего спондилита ведущую роль играет нарушение Т-клеточного иммунного ответа, но в то же время определенную роль играет повышение функциональной активности В-лимфоцитов, увеличение спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов. Высокие уровни функциональной активности В-лимфоцитов имеют важное клиническое значение при анкилозирующем спондилите (А.Т. Мамасаидов, 1997; С.Chen, J.Wei, J.Gu et.al, 2021; D.Liu, J. B. Liu, C.Lin et.al., 2021), а также могут являться предпосылкой для назначения базисной иммунодепрессивной терапии, в частности, анти-В-клеточной терапии.

В течение длительного времени наиболее частым методом лечения анкилозирующего спондилита являлась монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами – НПВП (Е.Ю.Полищук, А.Е.Каратеев, В.Н.Амирджанова и др., 2022; И.З.Гайдукова, А.П.Ребров, С.А.Лапшина и др., 2017; M.M.Ward, A.Deodhar, L.S.Gensler, et al. 2019; D. Van der Heijde, S.Ramiro, O.R.Landew et al., 2017), при этом данные об их эффективности противоречивы: от наличия эффекта (Ш.Ф.Эрдес, 2012, Kroon F, Burg L, Ramiro S, et al., 2016) в виде снижения активности и замедления прогрессирования заболевания до полного отсутствия их эффекта (А.Е.Каратеев, 2014; J.Braun, J.Sieper, 2003). В настоящее время в качестве патогенетической иммунодепрессивной терапии анкилозирующего спондилита применяются сульфасалазин, метотрексат и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности ингибиторы ФНО- α , а именно адалимумаб (С.А.Лапшина, Т.В.Дубинина, В.В.Бадюкин и др., 2016; Ш.Ф.Эрдес, 2012; M.Tang, L.Xue, Y. Shen et al., 2018;). Но при этом

отмечается недостаточное количество методов контроля эффективности лечения болезни, поэтому их разработка является актуальной задачей ревматологии.

Цель исследования

Изучить клиническое значение функциональной активности В-лимфоцитов на основе определения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при анкилозирующем спондилите.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить в практику способ выделения лимфоцитов из периферической венозной крови человека.

2. Изучить уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных анкилозирующим спондилитом в сравнении с контрольной и сравнительной группами и при различных клинических вариантах анкилозирующего спондилита.

3. Исследовать у больных АС динамику показателей СПАВЛ и СИАВЛ с динамикой клинико-лабораторных параметров при различных видах лечения.

4. Исследовать корреляцию показателей функциональной активности В-лимфоцитов и клинико-лабораторных показателей болезни у больных анкилозирующим спондилитом.

Научная новизна полученных результатов

Впервые изучено клиническое значение показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СПАВЛ и СИАВЛ) у больных анкилозирующим спондилитом в сравнении с контрольной и сравнительными группами, а также при различных клинических вариантах АС. У больных анкилозирующим спондилитом установлены достоверно более высокие уровни СПАВЛ и СИАВЛ, чем у здоровых лиц и больных остеоартрозом, и гораздо низкие их значения, чем у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Обнаружена прямая связь выраженности показателей СПАВЛ и СИАВЛ со степенью активности и тяжестью течения анкилозирующего спондилита. У больных анкилозирующим спондилитом со стажем болезни до 2-х лет значения СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше, чем у больных анкилозирующим спондилитом со стажем болезни более 2-х лет. При аксиальных и внеаксиальных проявлениях анкилозирующего спондилита, а также при различных рентгенологических стадиях сакроилеита показатели СПАВЛ и СИАВЛ были одинаковыми. Выявлены более высокие уровни СПАВЛ и СИАВЛ при внескелетной (системной) форме анкилозирующего спондилита по сравнению с больными без системной формой. При этом у больных анкилозирующим спондилитом значения СПАВЛ и СИАВЛ коррелировали со всеми клинико-лабораторными параметрами болезни. У больных анкилозирующим спондилитом на фоне лечения иммунодепрессивными препаратами (сульфасалазин, метотрексат и ритуксимаб) отмечалось достоверное снижение уровней СПАВЛ и СИАВЛ, в частности обнаружена более выраженная их динамика при применении

ритуксимаба, чем при использовании сульфасалазина и метотрексата. Снижение уровней СПАВЛ и СИАВЛ у больных анкилозирующим спондилитом на фоне лечения ассоциировалось с положительной динамикой клинических признаков, опережая их по темпу появления. Разработан и впервые нами использован способ выделения лимфоцитов в градиенте плотности разделительной смеси верографина-поливинилпиралидона, который по основным показателям (по выходу лимфоцитов и по жизнеспособности выделенных клеток) дает лучшие результаты, чем классический метод выделения лимфоцитов в градиенте плотности разделительной смеси гипак-фиколл.

Практическая значимость полученных результатов

Определение СПАВЛ и СИАВЛ может быть использовано для выявления степени активности патологического процесса и тяжести течения при анкилозирующем спондилите, а также для диагностики минимальной активности болезни у больных анкилозирующим спондилитом при отсутствии клинических и общепринятых параметров активности заболевания. Различные уровни СПАВЛ и СИАВЛ могут быть использованы для подбора базисной терапии и могут способствовать конечным целям базисного лечения в виде прогноза эффективности лечения. Исследование уровней СПАВЛ и СИАВЛ у больных анкилозирующим спондилитом до и после лечения может иметь информативное значение в оценке результатов лечения.

Разработанный новый способ выделения лимфоцитов из периферической венозной крови человека на градиенте разделительной смеси верографина-поливинилпиралидона упрощает процедуру выделения лимфоцитов из цельной крови и не приводит к искусственной активации лимфоцитов.

Экономическая значимость полученных результатов

Включает возможность получения медикосоциальной эффективности при использовании результатов проведенных исследований за счет раннего определения активности и тяжести течения анкилозирующего спондилоартрита, а также за счет использования нового способа выделения лимфоцитов из крови человека.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Уровни СПАВЛ и СИАВЛ у больных анкилозирующим спондилитом с высокой степенью активности, системной формой и ранней стадией (до 2-х лет от начала) болезни достоверно выше, чем у больных с низкой степенью активности, без системного варианта и поздней стадией (более 2-х лет от начала) болезни.

2. Показатели СПАВЛ и СИАВЛ при анкилозирующем спондилите коррелируют с количественными значениями клинических и классических лабораторных признаков болезни.

3. У больных анкилозирующим спондилитом на фоне лечения снижение показателей СПАВЛ и СИАВЛ ассоциировалось с положительной динамикой клинических признаков болезни, т.е. определение показателей СПАВЛ и СИАВЛ может быть использовано в качестве контроля эффективности этого вида базисного лечения при анкилозирующем спондилите.

4. Выделение лимфоцитов из периферической венозной крови человека разработанным нами способом на градиенте разделительной смеси верографин-поливинилпирролидона по основным показателям (по выходу лимфоцитов и по жизнеспособности выделенных клеток) дает лучшие результаты, чем выделение в смеси гипак-фиколл.

Личный вклад соискателя. Личный вклад соискателя расценивается как основной. Исследования по изучению клинического значения функциональной активности В-лимфоцитов проведены автором лично. Осуществлялся набор клинического материала, проводились регистрация и интерпретация данных клинических, лабораторных, иммунологических и инструментальных методов обследования, а также проводилась статистическая обработка материала.

Апробация результатов диссертации. Материалы работы доложены на научно-практической конференции молодых ученых КГМА (г.Бишкек, 2006), научно-практической конференции «Некоторые вопросы развития медицинских наук» (г.Ош, 2006), Международной конференции «Актуальные проблемы медицины и высшего образования» (г.Жалал-Абад, 2006), I конгрессе ревматологов Центральной Азии и Казахстана «Актуальные вопросы ревматологии» (г.Алма-Аты, 2007), V съезде терапевтов Узбекистана (г.Ташкент, 2008), I Международном конгрессе молодых ученых ЦПМО (г.Ош, 2008), VI научно-практической конференции молодых ученых КГМИП и ПК «Актуальные проблемы клинической медицины и организации здравоохранения» (г.Бишкек, 2010), I Международном форуме, II конгрессе ревматологов Центральной Азии и Казахстана (г.Астана, 2011), II Всероссийском конгрессе ревматологов (г.Ярославль, 2011), IV съезде терапевтов Кыргызстана (г.Бишкек, 2011), III конгрессе Кыргызского торакального общества (г.Бишкек, 2011), I Евразийском конгрессе ревматологов (г.Алматы, 2012), IV Всероссийском конгрессе ревматологов г.Владимир, 2012), VI съезде ревматологов России с международным участием (Москва, 2013), II Евразийском конгрессе ревматологов (г.Москва, 2014), 39 Европейском конгрессе ревматологов (г.Париж, 2014), I съезде ревматологов Узбекистана (Ташкент, 2016), V Всероссийском съезде врачей общей практики (Москва, 2018), Всероссийском конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2020) и VI Евразийском конгрессе ревматологов (г.Алматы, 2022).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 40 работ, из них 12 статей в периодических научных журналах. Получен 1 патент на изобретение (патент №1253, выданный Кыргызпатентом и зарегистрированный в государственном реестре изобретений Кыргызской Республики от 31 марта 2010г.) и удостоверение на 1 рациональное предложение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит 13 таблиц. Указатель источников литературы включает 159, в том числе 44 русскоязычных, 115 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлена актуальность темы исследования, отмечены цель и задачи, дана новизна работы и практическая значимость, а также основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. Проведен тщательный обзор литературы, посвященный иммунопатогенезу и роли функциональной активности В-лимфоцитов при анкилозирующим спондилите. Дана характеристика методов диагностики анкилозирующего спондилита, определения клинической, лабораторной и иммунологической активности при анкилозирующим спондилите. Проведен подробный анализ методов контроля эффективности лечения, в первую очередь базисной противовоспалительной терапии анкилозирующего спондилита.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Описаны материалы и методы, которые были применены в работе. Для выполнения цели и задач диссертационной работы исследованы 74 больных с достоверным АС. Диагноз АС устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (S.Van den Linden, A.Cats, 1984). Данное исследование было проведено на базе специализированного ревматологического отделения Ошской межобластной объединенной клинической больницы, терапевтического стационара Ошской городской клинической больницы и отделения общей терапии Ошской специальной больницы.

Критериями включения больных АС в исследование явились: активная стадия болезни; выраженность клинических и лабораторных признаков, соответствующих I, II и III степени активности; информированное согласие больного.

Клиническое и иммунологическое исследование больных проводилось до начала базисной терапии.

Кроме основной группы (больные АС), были исследованы 30 здоровых лиц (контрольная группа) и больные сравнительной группы. В сравнительную группу были включены 27 больных остеоартрозом (ОА), 22 больных ревматоидным артритом (РА) и 17 больных системной красной волчанкой (СКВ).

Все больные АС, включенные в исследование, в зависимости от получаемой терапии были разделены на четыре группы. Первая группа больных в качестве основной терапии получали НПВП в стандартной дозе. Вторая группа в качестве основного препарата получала сульфасалазин по 2,0 г в сутки, третья группа – метотрексат в дозе 15 мг/нед и четвертая группа – адалимумаб в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели.

Выраженность клинических признаков поражения позвоночника при АС оценивали, определяя следующие 6 (шесть) показателей: 1) Общая оценка боли в позвоночнике проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); 2) Оценка утомляемости позвоночника проводилась по ВАШ в миллиметрах; 3) Длительность утренней скованности позвоночника оценивалась в минутах; 4) Выраженность утренней скованности позвоночника определяли по ВАШ; 5) Для оценки степени активности заболевания использовали индекс BASDAI

(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), который рассчитывается по результатам письменного опроса, позволяющего самому больному в числовом выражении охарактеризовать выраженность того или иного имеющего у него симптома; 6) Функциональная оценка подвижности позвоночника проводилась с использованием позвоночного индекса.

Выраженность клинических признаков поражения периферических суставов при АС определяли путем выявления следующих 4 (четырех) параметров: 1) Боль в суставах по ВАШ в миллиметрах; 2) Число болезненных суставов, определяемых подсчета числа болезненных суставов; 3) Число припухших суставов, определяемых путем подсчета количества припухших суставов; 4) Выраженность энтезопатии по ВАШ в миллиметрах.

Оценка функционального статуса больных АС производилась путем определения таких показателей, как индекс BASFI, HAQ и HAQ-S: 1) Индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), состоящий из 10 вопросов о повседневной активности пациентов с использованием ВАШ; 2) HAQ (Health Assessment Questionnaire) – специальный опросник оценки состояния здоровья, позволяющий определить функциональный статус по 8 показателям; 3) HAQ-S (Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies), оценивающий дополнительные функциональные возможности позвоночника пациентов.

Использовали комплекс общепринятых лабораторных и инструментальных исследований больных для определения активности патологического процесса и эффективности лечения при АС.

Нами разработан способ выделения лимфоцитов из периферической венозной крови человека путем центрифугирования крови на растворе верографина и поливинилпиралидона плотности 1,077 г/мл. (Способ выделения лимфоцитов из периферической венозной крови человека // Патент КР №1253 от 31.03.2010 г.).

Функциональную активность В-лимфоцитов определяли по уровню спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов и спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СПАВЛ и СИАВЛ) методом количественной цитофлюориметрии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики на персональном компьютере IBM PC/XT с применением стандартных статистических EXCEL 5,0 и STATISTICA 6,0 программ с вычислением средней арифметической (M), среднеквадратичного отклонения (δ), средней ошибки средней арифметической (m), коэффициента достоверности (t -критерий Стьюдента). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

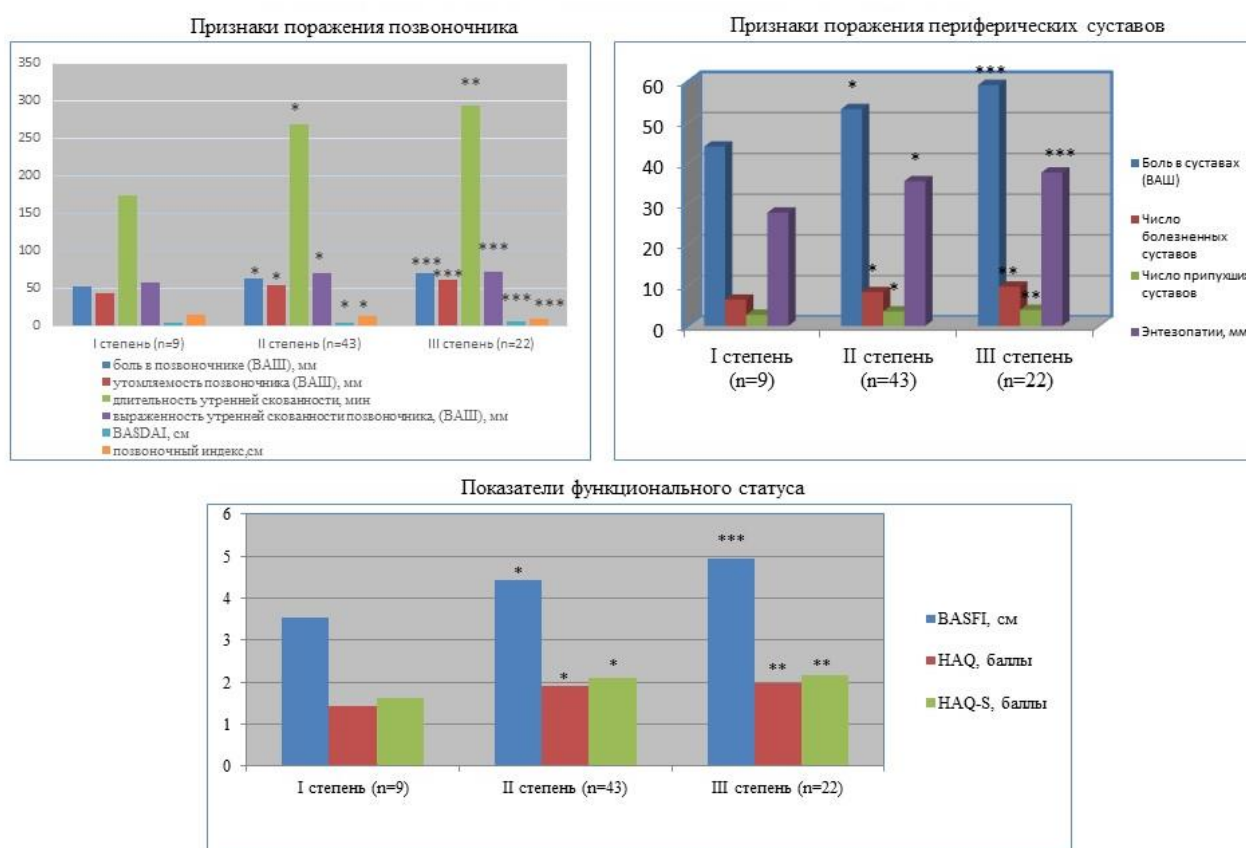
Глава 3. Результаты собственных исследования и их обсуждение

3.1. Клиническая характеристика больных АС и результаты выделения лимфоцитов предложенным нами методом

В группе больных АС, включенных в исследование, мужчины составляли 75,7%, а женщины – 24,3%; возраст больных варьировал от 16 до 53 лет (средний возраст составил $35,8 \pm 2,3$ лет); продолжительность болезни составляла от 6 месяцев до 13 лет (в среднем длительность заболевания

составил $7,3 \pm 1,09$ лет); стаж болезни до 2-х лет обнаружен у 31 (41,9%), а более 2-х лет у 43 (58,1%) больных; I степень активности выявлено у 9 (12,2%), II степень активности – у 43 (58,1%) и III степень активности – у 22 (29,7%) больных АС; аксиальные проявления АС выявлены у 46 (62,2%), а внеаксиальные проявления болезни – у 28 (37,8%) больных, I рентгенологическая стадия сакроилеита обнаружена у 10 (13,5%), II – у 38 (51,4%) и III – у 26 (35,1%) больных АС; скелетная форма болезни отмечена – у 45 (60,8%), а внескелетная (системная) форма болезни у 29 (39,2%). При этом, внескелетные (системные) проявления АС чаще всего встречались в виде лихорадки, похудания, анемии, иридоциклита и сенсорной полинейропатии.

Выраженность изученных шести клинических признаков поражения позвоночника (боль, утомляемость, длительность и выраженность утренней скованности позвоночника, а также BASDAI), четырех клинических признаков поражения периферических суставов (боль в суставах, число болезненных суставов и воспаленных суставов и выраженность энтезопатий) и все три показателя функционального статуса (BASFI, HAQ и HAQ-S) у больных АС II и III степенями активности было достоверно ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$) выше, чем у больных АС I степени активности.

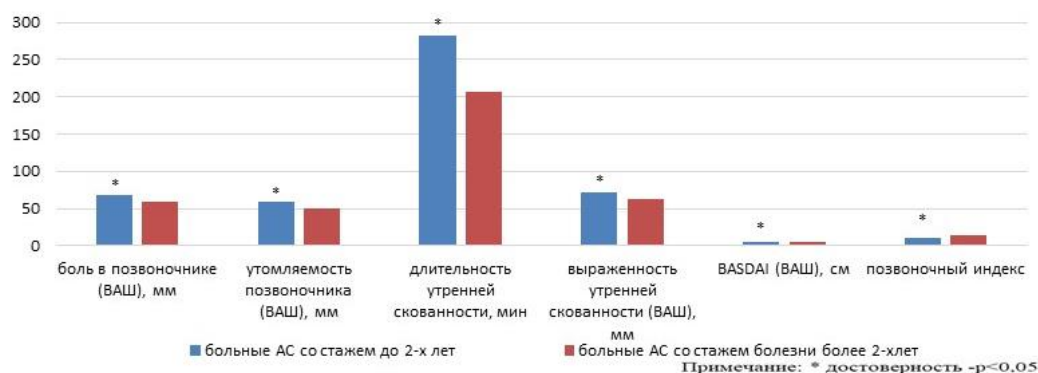


Примечание: достоверность * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

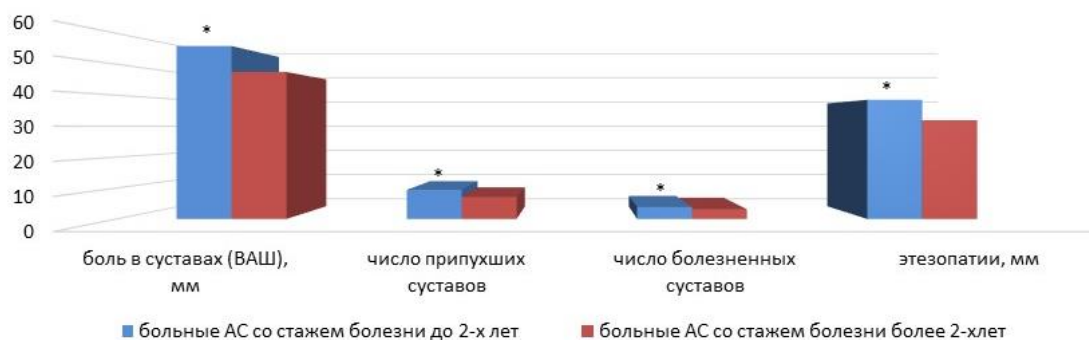
Рисунок 3.1 - Выраженность клинических признаков поражения позвоночника, периферических суставов и функционального статуса в зависимости от степени активности.

Все изученные клинко-лабораторные признаки болезни у больных АС со стажем до 2-х лет были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных АС со стажем болезни более 2-х лет.

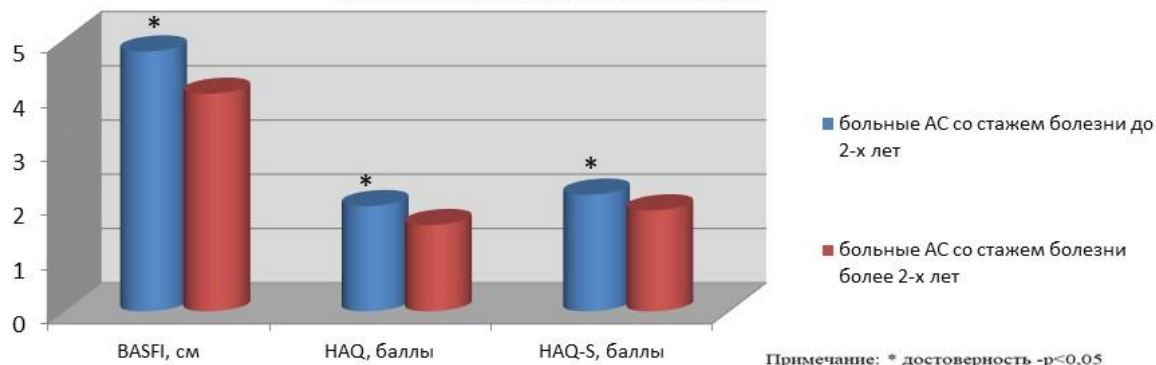
Выраженность клинических признаков поражения позвоночника



Выраженность клинических признаков поражения периферических суставов



Выраженность функционального статуса



Выраженность лабораторных показателей

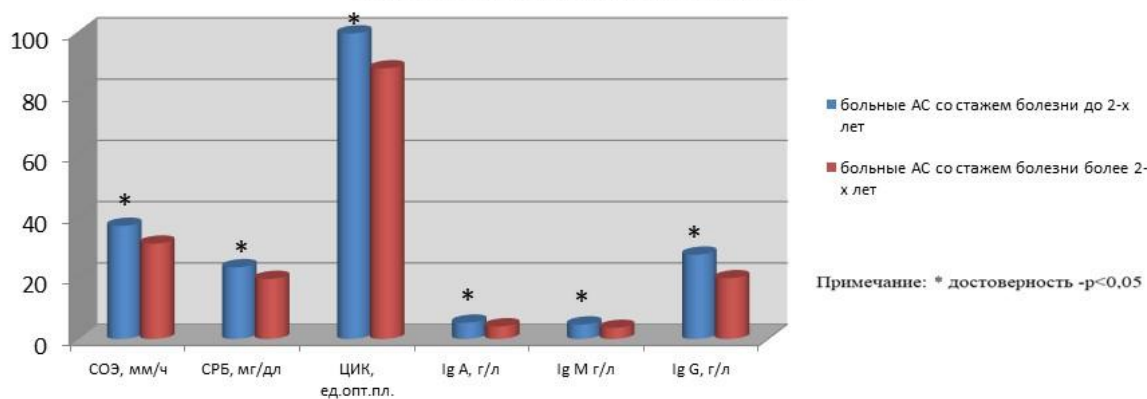


Рисунок 3.2 - Выраженность клинических признаков поражения позвоночника, периферических суставов и функционального статуса в зависимости от стажа болезни.

Результаты выделения лимфоцитов предложенным нами методом (по выходу лимфоцитов и по жизнеспособности выделенных клеток)

Основные сравнительные исследования проводили в группе здоровых лиц с определением выхода лимфоцитов в процентах по сравнению с их содержанием в 1 мл крови. Выход лимфоцитов в % составил ранее известным методом $92,6 \pm 4,2$ %, а предложенному нами способом – $94,8 \pm 3,2$ %. То есть, по проценту выхода клеток предложенный нами способ выделения лимфоцитов на плотности разделительной смеси верографин-поливинилпиралидон был эффективнее в среднем на 2,2%, чем известный метод.

Также проводили анализ 2-х способов по жизнеспособности выделенных клеток по поглощению ими трипанового синего на 100 клеток с выведением % жизнеспособных клеток. Жизнеспособность клеток, выделенных как известным методом, так и предложенному нами способом выше 97,5%, что говорит почти о полной сохранности и целостности выделенных клеток.

Следовательно, предложенный нами способ выделения лимфоцитов из периферической венозной крови человека на границе разделительной смеси верографин-поливинилпиралидон может быть использован для оценки функциональной активности В-лимфоцитов.

3.2. Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов у больных АС

Функциональную активность В-лимфоцитов при АС исследовали путем регистрации уровней СПАВЛ и СИАВЛ при различных клинических вариантах болезни. Кроме того, проводили исследование СПАВЛ и СИАВЛ в контрольной (30 здоровых лиц) и в сравнительных группах (27 больных ОА, 22 - РА и 17 - СКВ).

3.2.1. Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов у больных АС в сравнении с контрольной и сравнительной групп

Уровни СПАВЛ и СИАВЛ в обследованных группах представлены в таблицах 3.2.1.

Таблица 3.2.1. – Уровни СПАВЛ и СИАВЛ в обследованных группах.

Группы	n	СПАВЛ		СИАВЛ		p
		M \pm m	%	M \pm m	%	
Здоровые	30	115,6 \pm 1,73	0	124,2 \pm 1,92	0	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001
Больные ОА	27	119,2 \pm 3,06	11,1	128,1 \pm 1,99	14,8	
Больные АС	74	134,3 \pm 2,93***	55,4	140,7 \pm 2,31***	58,1	
Больные РА	22	139,6 \pm 3,53***	77,3	145,3 \pm 2,20***	81,8	
Больные СКВ	17	151,1 \pm 3,41***	94,1	151,8 \pm 2,66***	100,0	

Примечание: % - частота положительного результата;

* достоверно по сравнению со здоровыми лицами (*-p<0,05, **-p<0,01, ***- p<0,001);

p₁ – разница между показателями СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС и ОА; p₂ – разница между показателями СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС и РА; p₃ – разница между показателями СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС и СКВ.

Как видно из таблиц 3.2.1, уровни СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС были значительно выше, чем у здоровых лиц ($p<0,001$) и больных ОА ($p<0,001$). Положительные результаты СПАВЛ и СИАВЛ обнаружены у 55,4% и 58,1% больных АС соответственно, лишь у 11,1% и 14,8% больных ОА соответственно и ни в одном случае у здоровых лиц. В тоже время значения СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС были меньше, чем у больных РА (статистически недостоверно, $p>0,05$) и СКВ ($p<0,001$). Частота положительных результатов СПАВЛ и СИАВЛ при АС (55,4% и 58,1%) была также ниже, чем при РА и СКВ (77,3% и 94,1%, 81,8% и 100% соответственно).

Следовательно, уровни значения СПАВЛ и СИАВЛ при АС и других воспалительных РЗ отражают наличие и степень аутоиммунных нарушений.

3.2.2. Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулин-синтезирующая активность В-лимфоцитов при различных вариантах АС

Уровни и частота обнаружения положительных результатов СПАВЛ и СИАВЛ при различных клинических вариантах АС представлены в таблицах 3.2.2.

Как видно из таблиц 3.2.2, у больных АС со II и III степенями активностью болезни показатели СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше, чем у больных с I степенью активности ($p<0,05$ и $p<0,001$). Положительные результаты СПАВЛ и СИАВЛ обнаружены у 86,4 и 90,1% больных с III степенью активности, у 44,2% и 46,5% больных со II степенью активности и только у 33,0% больных с I степенью активности. Но при этом, у больных АС I степени активности болезни показатели СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше ($p<0,05$) нормативных (референсных) значений.

Следовательно, показатели СПАВЛ и СИАВЛ возрастали по мере повышения активности патологического процесса при АС, что может быть использовано при определении степени активности этой болезни. С другой стороны, достоверны более высокие значения СПАВЛ и СИАВЛ при I (минимальной) степени активности болезни, чем нормативные (референсные) значения, может быть использовано для выявления наличия активности болезни при малоактивном варианте течения АС.

Таблица 3.2.2. – Уровни СПАВЛ и СИАВЛ при различных вариантах АС.

Подгруппы АС	n	СПАВЛ		СИАВЛ		p
		M±m	%	M±m	%	
По степени активности:						$p_0<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,001$ $p_3>0,05$ $p_4>0,05$ $p_5<0,05$ $p_6<0,05$
I степень активности	9	122,1±2,13	33,0	130,3±2,28	33,0	
II степень активности	43	131,3±3,14	44,2	139,2±3,06	46,5	
III степень активности	22	136,5±3,22	86,4	143,7±3,78	90,1	
Проявления:						
Аксиальные	46	134,8±3,27	54,3	142,1±3,04	58,7	
Внеаксиальные	28	133,9±3,15	53,6	139,3±3,19	57,1	

По форме:						
Без системная	45	126,7±3,11	42,2	132,1±3,38	44,4	
Внескелетная (системная)	29	135,3±2,76	75,9	142,3±3,49	79,1	
По длительности стажа						
< 2-х лет	31	134,9±2,59	74,2	141,8±3,13	77,4	
> 2-х лет	43	127,1±2,83	41,9	132,4±3,21	44,2	

Примечание - p_0 – разница между больными АС I степени активности и здоровыми лицами; p_1 – разница между показателями при АС I и II степени активности; p_2 – разница между показателями при АС I и III степени активности; p_3 – разница между показателями при АС II и III степени активности; p_4 – разница между аксиальными и внеаксиальными проявлениями АС; p_5 – разница между внескелетной (системной) и скелетной формой АС; p_6 – разница между больными АС со стажем болезни до и более 2-х лет.

Значения СПАВЛ и СИАВЛ при аксиальных проявлениях АС практически не отличались от внеаксиальных проявлений болезни ($p < 0,05$).

Значения СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС с внескелетной (системной) формой болезни были достоверно выше, чем у больных без системных проявлений ($p < 0,05$). В группе АС с внескелетной (системной) формой проценты положительных результатов СПАВЛ и СИАВЛ также были гораздо выше, чем в группе больных без системных проявлений (75,9% и 79,1% против 42,2% и 44,4%). Следовательно, показатели СПАВЛ и СИАВЛ оказались достоверно выше у больных АС с внескелетной (системной) формой, а данная форма болезни является более высоким по активности и тяжелым по течению, чем АС без системных проявлений.

Уровни СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС в зависимости от стажа болезни до 2-х лет были достоверно выше, чем у больных со стажем болезни более 2-х лет. В группе АС со стажем болезни до 2-х лет процент положительных результатов СПАВЛ и СИАВЛ также были гораздо выше, чем в группе больных со стажем более 2-х лет (74,2% и 77,4% против 41,9% и 44,2%). Следовательно, показатели СПАВЛ и СИАВЛ оказались достоверно выше у больных АС со стажем болезни менее 2-х лет, чем у больных АС со стажем болезни более 2-х лет.

Таким образом, уровни СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС с одной стороны были гораздо выше, чем у здоровых лиц и больных ОА, а с другой стороны были значительно ниже, чем у больных РА и СКВ. Данный факт подтверждает соответствие степени функциональной активности В-лимфоцитов с выраженностью аутоиммунных нарушений при ревматических заболеваниях. Важность клинического значения СПАВЛ и СИАВЛ при АС заключается в том, что данные феномены отражают степень активности патологического процесса и тяжесть течения при этой болезни, что может быть использовано для определения степени активности и тяжести течения. Другое важное клиническое значение показателей СПАВЛ и СИАВЛ состоит в том, что эти параметры могут быть использованы для выявления минимальной степени

активности АС, особенно у больных с малоактивным вариантом болезни. Еще одной ценностью СПАВЛ и СИАВЛ является то, что их значения при АС гораздо выше в дебюте болезни (в первые 2 года от начала заболевания), что может одним из показаний для раннего начала базисной терапии при данной патологии.

3.3. Корреляция показателей СПАВЛ и СИАВЛ с некоторыми клинико-лабораторными показателями АС

Корреляция показателей СПАВЛ и СИАВЛ с клиническими признаками поражения позвоночника и суставов, функционального статуса больных и лабораторных показателей болезни представлена в таблице 3.

Таблица 3. Корреляция показателей СПАВЛ и СИАВЛ с некоторыми общепринятыми клинико-лабораторными показателями АС.

Признаки АС	Значения показателя корреляции (r)	
	СПАВЛ	СИАВЛ
Боль в позвоночнике (ВАШ), мм	0,69	0,71
Утомляемость позвоночника (ВАШ), мм	0,61	0,57
Длительность утренней скованности позвоночника, мин	0,58	0,59
Выраженность утренней скованности позвоночника (ВАШ), мм	0,64	0,66
BASDAI, см	0,72	0,74
Позвоночный индекс, см	-0,57	-0,55
Боль в суставах (ВАШ), мм	0,48	0,47
Число болезненных суставов	0,39	0,38
Число припухших суставов	0,37	0,36
Энтезопатии, мм	0,34	0,35
BASFI, см	0,23	0,24
HAQ, баллы	0,22	0,21
HAQ-S, баллы	0,23	0,24
СОЭ, мм/ч	0,62	0,61
СРБ, мг/дл	0,51	0,53
ЦИК, ед.опт.пл.	0,53	0,52
Ig A, г/л	0,66	0,67
Ig M, г/л	0,51	0,53
Ig G, г/л	0,63	0,61

Как видно из таблицы 3, значения СПАВЛ и СИАВЛ коррелировали с выраженностью клинических признаков поражения позвоночника. Так, показатели СПАВЛ и СИАВЛ высоко коррелировали с количественными значениями болей в позвоночнике ($r=0,69$ и $r=0,71$), утомляемости позвоночника ($r=0,61$ и $r=0,57$), длительности утренней скованности позвоночника ($r=0,58$ и $r=0,59$), выраженности утренней скованности

позвоночника ($r=0,64$ и $r=0,66$), BASDAI ($r=0,72$ и $r=0,74$) и значением позвоночного индекса ($r=0,57$ и $r=0,55$).

Также отмечена коррелятивная связь показателей СПАВЛ и СИАВЛ с количественными значениями клинических признаков поражения периферических суставов. В частности, обнаружена средняя коррелятивная связь этих показателей с болью в суставах ($r=0,48$ и $r=0,47$), числом болезненных суставов ($r=0,39$ и $r=0,38$) и числом припухших суставов ($r=0,37$ и $r=0,36$).

Значения СПАВЛ и СИАВЛ коррелировали с количественными параметрами функционального статуса больных, но эта корреляция была слабой: с показателем BASFI ($r=0,23$ и $r=0,24$), HAQ ($r=0,22$ и $r=0,21$), HAQ-S ($r=0,23$ и $r=0,24$).

Обнаружено наличие коррелятивной связи показателей СПАВЛ и СИАВЛ с лабораторными параметрами болезни. Так, эти показатели высоко коррелировали с количественными значениями СОЭ ($r=0,62$ и $r=0,61$), СРБ ($r=0,51$ и $r=0,53$), ЦИК ($r=0,53$ и $r=0,52$), IgA ($r=0,66$ и $r=0,67$), IgM ($r=0,51$ и $r=0,53$), IgG ($r=0,63$ и $r=0,61$).

Таким образом, отмечено коррелятивная связь показателей СПАВЛ и СИАВЛ со всеми девятнадцатью общепринятыми клинико-лабораторными признаками АС. При этом, между СПАВЛ и СИАВЛ (с одной стороны) и количественными значениями шести клинических признаков поражения позвоночника (с другой стороны) отмечена высокая коррелятивная связь, за исключением показателя позвоночного индекса, с которым изучаемые нами значения СПАВЛ и СИАВЛ имели обратную коррелятивную связь. С количественными значениями трех клинических признаков поражения периферических суставов показатели СПАВЛ и СИАВЛ имели среднюю коррелятивную связь. Показатели СПАВЛ и СИАВЛ с количественными значениями трех параметров функционального статуса больных имели слабую коррелятивную связь. А вот с количественными значениями лабораторных параметров (СОЭ, СРБ, ЦИК, IgA, IgM, IgG) показатели СПАВЛ и СИАВЛ имели высокую коррелятивную связь.

3.4. Динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ и клинико-лабораторных параметров болезни при различных видах лечения АС

Для проведения сравнительного анализа у больных АС динамики показателей СПАВЛ и СИАВЛ и общепринятых клинико-лабораторных параметров, нами был проведен анализ их динамики в ходе 3-12 месячного лечения четырьмя видами лечения (НПВП, сульфасалазином, метотрексатом и адалимумабом (см. таблицу 4)).

Динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ

Динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ под влиянием лечения НПВП, сульфасалазином, метотрексатом и адалимумабом через 3, 6 и 12 месяцев представлена в таблице 4.

У больных 1-й группы под влиянием лечения НПВП показатели СПАВЛ и СИАВЛ к концу 3-го месяца лечения недостоверно ($p>0,05$) снизились, а к концу 6-го и 12-го месяцев лечения данные показатели оставались без

изменений. Указанные показатели во 2-й группе больных, получавших сульфасалазин, к концу 3-го месяца лечения достоверно ($p<0,05$) уменьшились, а к концу 6-го и 12-го месяцев лечения достоверность ($p<0,05$) их снижения сохранялась. Значения СПАВЛ и СИВЛ в 3-й группе больных, принимавших метотрексат, достоверно ($p<0,05$) снизились к концу 3-го месяца лечения, а к концу 6-го и 12-го месяца это снижение продолжалось и достигло более достоверных ($p<0,01$) значений. В 4-ой группе больных, принимавших адалимумаб, достоверное ($p<0,05$) снижение показателей СПАВЛ и СИАВЛ отмечено в конце 3-х месячного лечения и более выраженное их снижение к концу 6-ти и 12-ти месячного лечения ($p<0,01$) с.

Таким образом, в 1-ой группе больных АС, получавших НПВП, достоверного снижения показателей СПАВЛ и СИАВЛ на всех этапах (3,6 и 12 мес) лечения не обнаружено. А вот во 2-й, 3-й и 4-й группах больных АС, получавших сульфасалазин, метотрексат и адалимумаб, отмечалось достоверное снижение показателей СПАВЛ и СИАВЛ к концу 3-го месяца лечения ($p<0,05$). А в конце 6-го и 12-го месяцев лечения положительная динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ во 2-й, 3-й и 4-й группах сохранялась, а в 3-й и 4-й группах, принимавших соответственно метотрексат и адалимумаб, стала еще более выраженной ($p<0,01$).

Таким образом, динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ на всех этапах лечения у больных АС совпадала с динамикой общепринятых клинико-лабораторных показателей болезни, но при этом положительная динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ по темпу появления опережала положительную динамику общепринятых клинико-лабораторных признаков болезни. Следовательно, показатели СПАВЛ и СИАВЛ являются более ранними признаками эффективности лечения больных АС.

Таблица 4. Динамика изменения показателей СПАВЛ и СИАВЛ и клинико-лабораторных параметров АС через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения ($M\pm m$).

Признаки АС	Вид лечения			
	НПВП n=19	СФ n=28	МТС n=12	АДА n=15
СПАВЛ	132,1 \pm 2,63 128,3 \pm 2,72 127,9 \pm 2,56 128,1 \pm 2,77	133,6 \pm 2,75 124,8 \pm 2,81* 121,6 \pm 3,28* 120,4 \pm 3,39*	134,3 \pm 3,21 124,2 \pm 3,78* 121,2 \pm 3,39** 119,7 \pm 3,43**	135,1 \pm 3,67 123,2 \pm 3,78* 119,8 \pm 3,91** 118,5 \pm 4,13**
СИАВЛ	137,3 \pm 2,84 134,7 \pm 2,81 133,9 \pm 2,87 127,5 \pm 2,62	141,5 \pm 3,08 131,3 \pm 3,63* 130,7 \pm 3,61* 129,8 \pm 4,18*	142,3 \pm 3,44 131,1 \pm 3,59* 128,6 \pm 3,87** 127,4 \pm 3,91**	145,1 \pm 3,89 131,6 \pm 4,32* 127,7 \pm 4,77** 127,2 \pm 4,91**
Боль в позвоночнике (ВАШ), мм	62,3 \pm 3,21 53,8 \pm 3,69 54,4 \pm 3,83 54,3 \pm 3,91	63,8 \pm 3,14 55,9 \pm 3,48 53,1 \pm 3,29* 49,7 \pm 4,66**	63,9 \pm 3,08 55,3 \pm 3,27 55,7 \pm 3,19* 51,6 \pm 4,93*	64,2 \pm 3,67 53,0 \pm 4,18* 51,9 \pm 4,65** 46,3 \pm 4,84**
Утомляемость позвоночника (ВАШ), мм	56,2 \pm 3,36 47,9 \pm 3,58 46,8 \pm 3,47 48,7 \pm 3,51	57,4 \pm 3,25 48,5 \pm 3,61 45,3 \pm 3,72* 43,8 \pm 3,63**	58,9 \pm 3,13 49,8 \pm 3,52 46,9 \pm 4,88* 45,1 \pm 4,09**	61,2 \pm 3,53 49,9 \pm 3,94 44,5 \pm 4,39** 41,3 \pm 4,42***

BASDAI, см	5,4±0,89 3,4±0,96 3,2±0,91 3,1±0,83	5,5±0,88 3,7±0,96 3,0±0,87* 2,8±0,96*	5,6±0,91 3,9±0,87 3,3±0,82 2,9±0,99*	5,9±0,94 3,8±0,89 2,9±0,91* 2,6±0,86**
Боль в суставах (ВАШ), мм	54,1±3,51 46,3±3,63 44,5±3,98 44,3±3,96	55,8±3,39 46,6±3,57 43,9±3,61** 41,6±3,78*	56,1±3,34 45,9±3,94 40,9±3,97*** 39,4±4,02**	58,2±4,26 44,3±4,19* 39,7±4,25*** 37,7±4,16***
Число болезненных суставов	8,39±0,94 6,49±0,91 6,36±0,76 6,28±0,63	8,64±0,83 6,61±0,77 6,17±0,89* 6,13±0,88*	9,07±0,81 6,49±0,96 5,67±0,95*** 5,47±0,99**	9,44±1,07 6,28±1,06* 4,93±1,12*** 4,64±1,03***
BASFI, см	4,57±0,36 3,93±0,32 3,74±0,35 3,71±0,31	4,63±0,32 3,91±0,34 3,57±0,31* 3,54±0,33*	4,71±0,27 3,96±0,31 3,65±0,34* 3,63±0,36*	4,88±0,34 3,85±0,33* 3,42±0,31*** 3,41±0,35**
СОЭ, мм/ч	38,9±2,83 32,6±2,90 30,7±2,94 31,3±2,91	39,3±2,91 31,7±2,99 27,1±2,97** 26,9±3,09*	39,7±2,98 31,5±3,14 26,8±3,27** 26,1±3,29**	41,4±3,23 31,1±3,41* 23,7±3,44*** 23,3±3,47***
СРБ, мг/дл	21,9±1,29 18,8±1,42 18,3±1,58 18,5±1,53	22,6±1,33 18,9±1,49 17,1±1,76** 17,0±1,79*	22,9±1,36 18,6±1,97 16,3±2,13** 16,1±2,21*	24,1±1,89 17,9±2,29* 14,7±2,36*** 14,5±2,41**
ЦИК, ед.опт.пл.	95,8±4,65 86,5±4,82 84,3±4,96 83,2±4,87	97,6±4,69 85,4±4,77 79,8±4,83** 80,1±4,79*	98,3±4,81 85,6±4,78 78,7±4,84** 78,5±4,86*	100,9±4,92 83,8±4,95* 77,4±5,08*** 77,6±5,05**

Примечание - в числителе значения параметров до лечения, в первом знаменателе – через 3 месяцев лечения, во втором знаменателе – через 6 месяцев лечения, в третьем знаменателе – через 12 месяцев лечения;

достоверно по отношению к показателям до лечения ($p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$).

Сравнительный анализ у больных АС динамики показателей СПАВЛ и СИАВЛ с динамикой клинико-лабораторных параметров при различных видах лечения в зависимости от стажа болезни

Нами проведен сравнительный анализ динамики показателей СПАВЛ и СИАВЛ с динамикой общепринятых клинико-лабораторных признаков на фоне терапии сульфасалазином, метотрексатом и адалимумабом у больных АС со стажем болезни до и более 2-х лет. (см. таблицу 5.).

Значения СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС со стажем болезни менее 2-х лет под влиянием терапии сульфасалазином, метотрексатом и адалимумабом к концу 3-го месяца лечения достоверно ($p<0,01$) снизились и продолжали снижаться к концу 6-го и 12-го месяцев лечения ($p<0,001$). А в подгруппе больных АС со стажем болезни более 2-х лет данные показатели на всех этапах лечения снижались не достоверно ($p>0,05$) к концу 3-го, 6-го и 12-го месяцев лечения.

Такие же закономерности обнаружены при изучении динамики всех изученных клинико-лабораторных признаков заболевания у больных АС в зависимости от стажа болезни.

Т.е., у больных АС со стажем болезни менее 2-х лет под влиянием иммунодепрессивной терапии показатели СПАВЛ и СИАВЛ и все изученные клинико-лабораторные признаки болезни достоверно улучшались к концу 3-го месяца лечения, и это улучшение продолжалось к концу 6-го и 12-го месяцев лечения. А у больных АС со стажем болезни более 2-х лет достоверная положительная динамика вышеотмеченных показателей заболевания отсутствовала. Эти результаты, коррелируя с данными литературы, свидетельствуют о более высокой эффективности базисной терапии на ранних стадиях АС. Следовательно, более раннее начало базисного лечения при АС приводит к гораздо лучшим результатам терапии. Поэтому у больных АС начало базисной терапии должно быть как можно в ранние сроки, желательно в первые 2 года от начала болезни.

Важная клиническая ценность показателей СПАВЛ и СИАВЛ заключается в том, что у больных АС со стажем болезни до 2-х лет положительная динамика их количественного значения совпадала с положительной динамикой общепринятых клинико-лабораторных признаков болезни. То есть, можно сделать вывод о том, что динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ отражает результаты лечения у больных АС с ранней стадией болезни. Поэтому, определение показателей СПАВЛ и СИАВЛ в динамике может быть использовано для определения эффективности лечения в ранних стадиях АС.

ВЫВОДЫ

1. Уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных анкилозирующим спондилитом достоверно выше, чем у здоровых лиц и больных остеоартрозом и значительно ниже, чем у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

2. Значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при анкилозирующем спондилите зависят от активности болезни (возрастает по мере повышения активности патологического процесса), генерализованности заболевания (при внескелетной (системной) форме достоверно выше, чем при отсутствии системных проявлений) и стажа болезни (при стаже болезни менее 2-х лет достоверно больше, чем при стаже более 2-х лет).

3. Показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов коррелируют с параметрами клинико-лабораторных признаков анкилозирующего спондилита: чем выше их значения, тем выраженнее клинико-лабораторные признаки болезни.

4. Значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных анкилозирующим спондилитом снижаются на фоне всех видов лечения, но при этом достоверное их снижение отмечается на фоне терапии иммунодепрессивными препаратами, особенно у больных с ранней стадией болезни (со стажем менее 2-х лет).

5. У больных анкилозирующим спондилитом к концу 3-го, 6-го и 12-го месяцев лечения положительная динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ совпадала с положительной динамикой общепринятых клинико-лабораторных признаков болезни, опережая их по темпу появления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов может быть использовано для выявления степени воспалительной активности, тяжести течения и минимальной степени активности анкилозирующего спондилита.

2. Высокие уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (выше 135 усл.ед. и 145 усл.ед.) рекомендуются использовать как показание для назначения иммунодепрессивного лечения анкилозирующего спондилита.

3. Для контроля эффективности проводимой иммунодепрессивной терапии у больных анкилозирующим спондилитом, наряду с общепринятыми клинико-лабораторными признаками болезни, можно использовать исследование показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в динамике.

4. У больных ранним анкилозирующим спондилитом для выявления активности и эффективности проводимой иммунодепрессивной терапии рекомендуется определять уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов.

Таблица 5. - Динамика изученных клинико-лабораторных признаков заболевания у больных АС в зависимости от стажа болезни под влиянием лечения сульфасалазином, метотрексатом и ритуксимабом через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения (M±m)

Показатель	до лечения		через 3 мес		через 6 мес		через 12 мес	
	< 2-х лет	> 2-х лет	< 2-х лет	> 2-х лет	< 2-х лет	> 2-х лет	< 2-х лет	> 2-х лет
Боль в позвоночнике (ВАШ), мм	67,8±3,08	58,7±3,11	54,5±5,69 [*]	52,6±3,31	48,4±5,81 ^{**}	52,3±3,42	47,2±5,71 ^{***}	52,1±3,28
Утомляемость позвоночника (ВАШ), мм	59,2±2,79	50,6±2,82	48,1±4,34 [*]	49,1±3,98	43,7±4,95 ^{**}	46,7±3,13	40,4±5,03 ^{***}	45,9±3,09
Длительность утренней скованности позвоночника, мин	282,9±26,8	205,8±27,5	179,3±35,7 [*]	189,7±28,2	157,3±40,8 ^{**}	180,8±27,1	139,7±41,4 ^{***}	171,5±29,2
Выраженность утренней скованности позвоночника (ВАШ), мм	71,1±3,08	61,9±3,01	61,2±3,37 [*]	60,8±3,17	56,8±4,26 ^{**}	59,3±2,77	52,6±4,31 ^{***}	58,1±2,63
BASDAI, см	5,7±0,44	4,3±0,51	4,0±0,66 [*]	3,7±0,42	3,1±0,83 ^{**}	3,5±0,39	2,6±0,91 ^{***}	3,4±0,33
Позвоночный индекс, см	10,9±1,08	14,9±1,12	16,1±1,91 [*]	17,7±1,39	19,1±2,37 ^{**}	17,8±1,86	21,4±2,92 ^{***}	17,3±1,91
Боль в суставах (ВАШ), мм	55,9±2,86	47,5±2,91	45,1±3,51 [*]	45,2±3,63	39,8±4,72 ^{**}	44,1±3,96	37,9±4,98 ^{***}	44,2±4,17
Число болезненных суставов	9,41±0,81	7,14±0,76	6,15±1,29 [*]	6,43±0,81	5,03±1,37 ^{**}	6,39±1,13	4,39±1,36 ^{***}	6,33±1,16
Число припухших суставов	3,86±0,24	3,21±0,22	2,90±0,41 [*]	3,09±0,34	2,24±0,52 ^{**}	3,03±0,31	2,11±0,53 ^{***}	3,05±0,29
Энтезопатии, мм	38,5±2,21	31,9±2,19	29,8±3,27 [*]	30,4±2,01	26,8±3,43 ^{**}	28,9±2,13	25,4±3,67 ^{***}	28,3±2,21
BASFI, см	4,79±0,24	4,01±0,27	3,81±0,38 [*]	3,93±0,33	2,87±0,71 ^{**}	3,63±0,29	2,74±0,53 ^{***}	3,52±0,31
HAQ, баллы	1,94±0,11	1,59±0,13	1,31±0,27 [*]	1,50±0,16	1,19±0,26 ^{**}	1,43±0,15	1,12±0,24 ^{***}	1,39±0,12
HAQ-S, баллы	2,15±0,12	1,86±0,11	1,51±0,26 [*]	1,69±0,13	1,27±0,29 ^{**}	1,52±0,26	1,22±0,27 ^{***}	1,49±0,29
СОЭ, мм/ч	36,9±1,72	31,1±1,69	28,3±3,16 [*]	30,7±1,51	23,8±4,11 ^{**}	30,1±1,42	19,4±4,53 ^{***}	29,8±1,37
СРБ, мг/дл	23,4±1,16	19,6±1,21	17,9±1,97 [*]	18,5±1,26	15,7±2,49 ^{**}	18,3±1,31	15,3±2,31 ^{***}	17,9±1,33
ЦИК, ед.опт.пл.	99,7±3,43	88,2±3,62	85,1±5,62 [*]	87,0±3,41	77,0±6,83 ^{**}	85,3±3,07	73,9±7,21 ^{***}	85,1±3,04
IgA, г/л	5,3±0,31	4,1±0,49	3,8±0,49 [*]	3,9±0,48	2,9±0,87 ^{**}	3,7±0,32	2,5±0,69 ^{***}	3,6±0,44
IgM, г/л	4,7±0,45	3,6±0,26	3,1±0,52 [*]	3,2±0,29	2,1±0,89 ^{**}	3,2±0,31	2,0±0,77 ^{***}	3,1±0,28
IgG, г/л	27,5±2,49	19,8±2,56	19,1±2,61 [*]	19,2±2,13	16,3±2,94 ^{**}	19,3±2,41	15,4±3,02 ^{***}	18,7±2,36
СПАВЛ	134,9±2,59	127,1±2,83	121,2±3,88 ^{**}	124,9±2,91	118,7±3,91 ^{***}	124,1±2,83	117,9±3,96 ^{***}	123,3±2,91
СИАВЛ	141,8±3,13	132,4±3,21	128,0±3,96 ^{**}	130,4±2,52	126,1±4,04 ^{***}	129,8±2,86	125,3±4,27 ^{***}	128,7±3,02

Примечание - достоверно по отношению к показателям до лечения *-p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Кулчинова Г.А.** Спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях [Текст] / А.Т. Мамасаидов, К.Т. Аширов, Г.М. Мамасаидова, Г.А. Кулчинова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т.9. – 4(5). – С. 527–530.
2. **Кулчинова Г.А.** Способ выделения лимфоцитов из периферической венозной крови человека / А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Патент КР №1253, 31.03.2010 г.
3. **Кулчинова Г.А.** Сравнительная эффективность различных видов терапии при анкилозирующем спондилоартрите [Текст] / Г.А. Кулчинова // Вестник Ошского государственного университета. – 2011. – №1. – С. 17-20.
4. **Кулчинова Г.А.** Спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при различных клинических вариантах анкилозирующего спондилоартрита [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2011. – Т.11. – №7. – С. 89-91.
5. **Кулчинова Г.А.** Динамика клинических признаков поражения периферических суставов при анкилозирующем спондилоартрите под влиянием различных видов базисных препаратов [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Научно-практический журнал «Врач-аспирант». – 2012. – Т.50. – №1. – С. 33-39.
6. **Кулчинова Г.А.** Сравнительная оценка качества жизни больных анкилозирующим спондилоартритом под влиянием различных видов базисной терапии [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2012. – Т. 12. – №2. – С. 109-113.
7. **Кулчинова Г.А.** Динамика показателей функционального статуса у больных с анкилозирующим спондилитом под влиянием различных видов базисных препаратов [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2014. – Т.14. – №5. – С. 90-93.
8. **Кулчинова Г.А.** Клиническая эффективность различных видов базисной терапии анкилозирующего спондилита (по результатам 6-месячного исследования) [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2014. – Т.14. – №5. – С. 86-89.
9. **Кулчинова Г.А.** Клиническая оценка различных видов базисной терапии при анкилозирующем спондилите [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – №5. – С. 193-195.
10. **Кулчинова Г.А.** В-клеточная активация и анти-В-клеточная терапия при анкилозирующем спондилите [Текст] / А.Т. Мамасаидов, Ф.А. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова // Всероссийский конгресс с международным участием. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2020. Под редакцией академика РАН Мазурова В.И. Сборник тезисов. – 2020. – С. 144-146.

11. **Кулчинова Г.А.** Клинико-патогенетическое значение спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при различных формах анкилозирующего спондилита / А.Т.Мамасаидов, Г.А. Кулчинова, А.П.Ирисов // Научные исследования в Кыргызской Республике. – 2021. - №4/2. – С.51-59.

12. **Кулчинова Г.А.** Влияние различных видов базисной терапии на лабораторные и иммунологические показатели при анкилозирующем спондилите / А.Т.Мамасаидов, Г.А. Кулчинова, А.П.Ирисов // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т.8. – №1. – С. 160-168.

Кулчинова Гулнара Абдурахмановнанын «Анкилозивдик спондилитте В-лимфоциттердин функционалдык активдүүлүгүнүн клиникалык маанисин балоо» аттуу темада 14.01.22 -ревматология адистиги бонча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасына изденүү үчүн жазылган диссертациясынын кыскача РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: анкилозивдик спондилит, В-лимфоциттердин функционалдык активдүүлүгү, В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик жана иммуноглобулинсинтездик активдүүлүгү.

Изилдөөнүн максаты: Анкилозивдик спондилитте В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик жана иммуноглобулинсинтездик активдүүлүгү аныктаманын негизинде В-лимфоциттердин функционалдык активдүүлүгүнүн клиникалык маанисин изилдөө.

Изилдөөнүн объектиси: анкилозивдик спондилит (АС) оорулуулары.

Изилдөөнүн предмети: АС менен ооруган адамдардын В-лимфоциттеринин функционалдык активдүүлүгүнүн деңгээли, В-лимфоциттердин спонтандык пролиферативдик (ВЛСП) жана иммуноглобулинсинтездик (ВЛИС) активдүүлүгү.

Изилдөөнүн ыкмалары: клиникалык, лабораториялык, иммунологиялык, статистикалык ыкмалар.

Алынган натыйжалар жана илимий жаңылыгы: ВЛСП жана ВЛИС активдүүлүгү АС бейтаптарында остеоартрит бейтаптарына салыштырмалуу деңгээли жогору экендиги аныкталган. АС активдүүлүгүнүн даражасы жана оордугунун деңгээли ВЛСП жана ВЛИС активдүүлүгүнүн көрсөткүчтөрү менен түздөн-түз байланышы бар экени аныкталды. АС оорулууларында ВЛСП жана ВЛИС активдүүлүгүнүн маанилери оорунун бардык клиникалык жана лабораториялык параметрлери менен байланышкан. Иммунодепрессивдик дары-дармектер менен дарылоонун натыйжасында АС менен ооруган адамдарда ВЛСП жана ВЛИС активдүүлүгүнүн деңгээлинин төмөндөшү байкалган. Дарылоонун натыйжасында АС бейтаптарында ВЛСП жана ВЛИС активдүүлүгүнүн деңгээлинин төмөндөшү клиникалык белгилердин пайда болуу темпинен озуп, оң динамикасы менен байланыштуу болгон. Верографин-поливинилпиралидондун бөлүнүү аралашмасынын тыгыздык градиентинде лимфоциттерди бөлүп алуу ыкмасы иштелип чыккан жана биринчи жолу колдонулган, ал негизги көрсөткүчтөр боюнча (лимфоциттердин чыгышы жана бөлүнүп чыккан клеткалардын жашоосу боюнча) лимфоциттерди бөлүп алуунун классикалык ыкмасына караганда жакшы натыйжаларды берген.

Колдонуу боюнча сунуштар: клиникалык, лабораториялык жана иммунологиялык изилдөөлөрдүн комплексинин негизинде, АС дарылоонун натыйжалуулугун жана активдүүлүгүн аныктоо, саламаттык сактоонун практикалык тармагына диагноз коюу боюнча сунуштамалары илимий жактан негизделген жана киргизилген.

Колдонуу тармагы: терапия (ички оорулар), ревматология, саламаттык сактоо тармагынын экинчи жана үчүнчү деңгээли.

РЕЗЮМЕ

диссертации Кулчиновой Гунары Абдурахмановны на тему «Оценка клинического значения функциональной активности В-лимфоцитов анкилозирующем спондилите» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, функциональная активность В-лимфоцитов, спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов (СПАВЛ и СИАВЛ).

Цель исследования: Изучить клиническое значение функциональной активности В-лимфоцитов на основе определения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при анкилозирующем спондилите.

Объект исследования: больные анкилозирующим спондилитом (АС).

Предмет исследования: уровни функциональной активности В-лимфоцитов, спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС.

Методы исследования: клинические, лабораторные, иммунологические, статистические обследования.

Полученные результаты исследования и их научная новизна. У больных АС установлены достоверно более высокие уровни СПАВЛ и СИАВЛ, чем у больных остеоартрозом. Обнаружена прямая связь выраженности показателей СПАВЛ и СИАВЛ со степенью активности и тяжестью течения АС. У больных АС со стажем болезни до 2-х лет и системным вариантом болезни значения СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше, чем у больных со стажем болезни более 2-х лет и без системных проявлений. У больных АС значения СПАВЛ и СИАВЛ коррелировали со всеми клинико-лабораторными параметрами болезни. У больных АС на фоне лечения иммунодепрессивными препаратами отмечалось достоверное снижение уровней СПАВЛ и СИАВЛ. Снижение уровней СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС на фоне лечения ассоциировалось с положительной динамикой клинических признаков, опережая их по темпу появления. Разработан и впервые использован способ выделения лимфоцитов в градиенте плотности разделительной смеси верографина-поливинилпиралидона, который по основным показателям (по выходу лимфоцитов и по жизнеспособности выделенных клеток) дает лучшие результаты, чем классический метод выделения лимфоцитов.

Рекомендации по применению: на основании комплекса клинических, лабораторных и иммунологических исследований, научно обоснованны и внедрены в практическое здравоохранение рекомендации по диагностике, определению активности и эффективности лечения АС.

Область применения: терапия (внутренние болезни), ревматология, вторичный и третичный уровень здравоохранения.

SUMMARY

Of the dissertation of Kulchinova Gulnura Abdurakhmanovna on the topic "Assessment of the clinical significance of the functional activity of B-lymphocytes in ankylosing spondylitis" for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.22 - rheumatology.

Key words: ankylosing spondylitis, functional activity of B-lymphocytes, spontaneous proliferative and immunoglobulin-synthesizing activity of B-lymphocytes (SPABL and SIABL).

Objective: To study the clinical significance of the functional activity of B-lymphocytes based on the determination of spontaneous proliferative and immunoglobulin-synthesizing activity of B-lymphocytes in ankylosing spondylitis.

The object of the study: patients with ankylosing spondylitis (AS).

The subject of the study: the levels of functional activity of B-lymphocytes, spontaneous proliferative and immunoglobulin-synthesizing activity of B-lymphocytes in patients with AS.

Research methods: clinical, laboratory, immunological, statistical examinations.

The obtained research results and their scientific novelty. Patients with AS have significantly higher levels of SPABL and SIABL than patients with osteoarthritis. A direct relationship was found between the severity of the indicators of SPABL and SIABL with the degree of activity and severity of the course of AS. In patients with AS with up to 2 years of illness and a systemic variant of the disease, the values of SPABL and SIABL were significantly higher than in patients with more than 2 years of illness and without systemic manifestations. In patients with AS, the values of SPABL and SIABL correlated with all clinical and laboratory parameters of the disease. In patients with AS against the background of treatment with immunosuppressive drugs, there was a significant decrease in the levels of SPABL and SIABL. A decrease in the levels of SPABL and SIABL in patients with AS during treatment was associated with positive dynamics of clinical signs, outpacing them in terms of the rate of occurrence. A method of isolating lymphocytes in the density gradient of the separation mixture of verografin-polyvinylpyrrolidone has been developed and used for the first time, which, according to the main indicators (in terms of lymphocyte yield and viability of isolated cells), gives better results than the classical method of isolating lymphocytes.

Recommendations for use: based on a complex of clinical, laboratory and immunological studies, recommendations for the diagnosis, determination of the activity and effectiveness of AS treatment are scientifically substantiated and implemented in practical healthcare.

Scope of application: therapy (internal diseases), rheumatology, secondary and tertiary level of healthcare.