

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.72-002-07:616.15:612.112.94.017.1(045)

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

З.С. Топчиева – Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение «Городская больница №4», заведующая клинико-диагностической лабораторией, г. Тамбов; **Г.П. Гладиллин** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук; **Н.И. Зрячкин** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава, заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук. E-mail: meduniv@sgmu.ru

В работе представлена динамика активности про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови у 65 больных ревматоидным артритом в зависимости от активности, длительности воспалительного процесса, наличия либо отсутствия ревматоидного фактора.

Установлено, что уровень ФНО- α в сыворотке крови больных РА зависит от степени активности воспалительного процесса и длительности течения заболевания, оказываясь ниже при умеренной и высокой степени активности, а также при длительности заболевания более 5 лет. Содержание ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА зависит от степени активности воспалительного процесса и не зависит от длительности течения болезни. Уровень всех изучаемых цитокинов повышен по сравнению с контролем у больных как с наличием, так и отсутствием в сыворотке крови ревматоидного фактора.

Ключевые слова: цитокины, ревматоидный артрит.

DYNAMICS OF CYTOKINE ACTIVITY IN PATIENTS' BLOOD SERUM WITH ATROPHIC ARTHRITIS

Z.S. Topchieva – Tambov City Hospital №4, Head of Clinical and Diagnostical Laboratory; **G.P. Gladilin** – Saratov State Medical University, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science; **N.I. Zryachkin** – Saratov State Medical University, Head of Department of Pediatrics of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science. E-mail: meduniv@sgmu.ru

In this work dynamics of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood serum of 65 patients with atrophic arthritis depending on activity, duration of inflammatory process, presence or absence of the rheumatoid factor is represented.

It is determined: that the level of ФНО- α in blood serum among patients with atrophic arthritis does not depend upon the growth of an inflammatory process's activity and presence or absence of the rheumatoid factor, but it depends upon the clinical course's duration. The maintenance of ИФ- γ and ИЛ-4 in patients' blood serum with atrophic arthritis depends upon a degree of an inflammatory process's activity and does not depend upon the clinical course's duration and presence or absence of the rheumatoid factor.

Key words: cytokines, atrophic arthritis

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся преимущественно деструктивными изменениями. В основе патогенеза РА лежат глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, с нарушением их функциональной активности

и клеточной кооперации. Основу воспаления составляет каскад биохимических и иммунологических процессов, регуляция которых осуществляется очень большим числом гуморальных медиаторов. Среди них особое место занимают цитокин-низкомолекулярные белковые молекулы, обеспечивающие процесс межклеточных коммуникаций [3].

Одним из заслуживающих внимания феноменов при РА является выраженный дисбаланс в составе цитокинового профиля, в котором удельный вес цитокинов, секретируемых Т-лимфоцитами, был минимальным, тогда как цитокины фибробластового и макрофагального происхождения, продуцируемые в составе синовиальных оболочек, доминировали [4].

Существенная роль в развитии РА отводится фактору некроза опухоли- α (ФНО- α). ФНО- α – активный эндогенный медиатор, участвующий в развитии системных и местных воспалительных и иммунопатологических реакций при различных заболеваниях [1].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) подавляет активность провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИФ- γ), способствуя тем самым снижению уровня пролиферации фибробластов в пораженном суставе.

Интерферон- γ (ИФ- γ), являясь активатором макрофагов, стимулирует продукцию всех воспалительных цитокинов; в то же время он способен ингибировать продукцию интерлейкина-4 и зависящие от этого цитокина процессы биосинтеза антител [5].

Целью работы явилось исследование уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом в зависимости от активности, длительности воспалительного процесса, наличия или отсутствия ревматоидного фактора.

Материалы и методы исследования. Обследованы 65 больных, у которых диагноз РА соответствовал критериям АРА [2]. Средний возраст пациентов составил 47 лет. Мужчин было 19 (29,2%), женщин – 46 (70,8%). Умеренная степень активности наблюдалась у 27 (41,5%) человек, высокая – у 24 (36,9%). Контрольную группу составили 24 практически здоровых человека, по возрасту и полу сопоставимых с группой больных РА.

О степени активности процесса судили по совокупности выраженности лабораторно-клинических признаков активности воспалительного процесса: длительности утренней скованности, поражению внутренних органов, изменению СОЭ, уровню альфа-2-глобулинов и С-реактивного белка (СРБ).

Всем больным проводилось лабораторное и инструментальное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением серомукоидов, СРБ, рентгенологическое исследование пораженных суставов. Уровень ФНО- α , ИЛ-4, ИФ- γ исследовали в сыворотке крови больных с использованием иммуноферментных тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием вариационного анализа с вычислением коэффициента достоверности по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение. Нами установлено, что у больных РА наблюдалось увеличение уровня ФНО- α в сыворотке крови по сравнению с группой контроля (больные РА – $1,87 \pm 0,21$ пг/мл; группа контроля – $0,69 \pm 0,20$ пг/мл; $p < 0,05$). Уро-

вень ИФ- γ в сыворотке крови больных РА был также достоверно выше по сравнению с контрольной группой (больные РА – $19,36 \pm 3,13$ пг/мл; группа контроля – $9,45 \pm 0,13$ пг/мл; $p < 0,05$). Содержание интерлейкина-4 у больных РА значительно превышало аналогичный показатель в группе контроля (больные РА – $10,08 \pm 1,8$ пг/мл; группа контроля – $2,84 \pm 0,26$ пг/мл; $p < 0,001$).

Проводился анализ содержания цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИФ- γ) в сыворотке крови в отдельных группах больных, разделенных по степени активности воспалительного процесса, длительности болезни, наличию и отсутствию ревматоидного фактора в сыворотке крови больных (табл. 1, 2, 3).

Анализ данных, представленных в табл. 1, свидетельствует о том, что при минимальной активности воспалительного процесса у больных РА первоначально увеличивается уровень ФНО- α и ИЛ-4, в то время как содержание ИФ- γ соответствует нормальным значениям. При умеренной и высокой активности воспалительного процесса уровни ИФ- γ и ИЛ-4 оказываются достоверно выше, чем у лиц контрольной группы и больных с минимальной активностью. Уровень же ФНО- α , хотя и остаётся высоким по отношению к контрольной группе, но становится достоверно ниже по сравнению с больными РА с умеренной активностью воспалительного процесса ($p < 0,05$), что может быть обусловлено ростом потребления его рецепторами клеток и сложными взаимодействиями в цитокиновой сети, в том числе, возможно, и с высокой продукцией противовоспалительных цитокинов.

В табл. 2 представлены результаты содержания ФНО- α , ИЛ-4, ИФ- γ в зависимости от длительности патологического процесса. У больных РА независимо от продолжительности заболевания содержание всех изучаемых цитокинов было выше, чем у лиц контрольной группы. Уровень ФНО- α при длительности заболевания до двух лет был достоверно выше, чем у больных с длительностью патологического процесса более 5 лет ($p < 0,05$). Содержание ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА не зависело от длительности заболевания ($p > 0,05$).

Из табл. 3 видно, что различия в содержании цитокинов ФНО- α , ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА в зависимости от наличия или отсутствия ревматоидного фактора были недостоверны ($p > 0,05$), хотя необходимо отметить, что отсутствие ревматоидного фактора сопровождается более низким уровнем ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови.

Таким образом, уровень ФНО- α в сыворотке крови больных РА зависит от степени активности воспалительного процесса и длительности течения заболевания, оказываясь ниже при умеренной и высокой степени активности, а также при длительности заболевания более 5 лет. Содержание ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА зависит от степени активности воспалительного процесса и не зависит от длительности течения болезни. Уровень всех изучаемых цитокинов повышен по сравнению с контролем у больных как с наличием, так и отсутствием в сыворотке крови ревматоидного фактора.

Таблица 1

Содержание ФНО- α , ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА с различной степенью активности воспалительного процесса

Цитокины	Контрольная группа	Степень активности		
		минимальная (n=14)	умеренная (n=27)	высокая (n=24)
ФНО- α , пг/мл	0,69 \pm 0,2	2,39 \pm 0,38*	1,57 \pm 0,1* [^]	1,65 \pm 0,17*
ИФ- γ , пг/мл	9,45 \pm 0,03	8,65 \pm 1,6	22,02 \pm 2,08* ^{^^^}	27,41 \pm 5,83* ^{^^^}
ИЛ-4, пг/мл	2,84 \pm 0,26	6,05 \pm 1,0*	11,08 \pm 1,62*** [^]	13,12 \pm 2,97* [^]

Примечание: * – достоверность по отношению к данным контрольной группы (* – p<0,05; *** – p<0,001); [^] – достоверность по отношению к данным больных с минимальной степенью активности РА ([^] – p<0,05; ^{^^^} – p<0,001)

Таблица 2

Содержание ФНО- α , ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА в зависимости от длительности заболевания

Цитокины	Контрольная группа	Длительность заболевания		
		до 2-х лет (n=27)	от 2 до 5 лет (n=11)	более 5 лет (n=28)
ФНО- α , пг/мл	0,69 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2*	1,8 \pm 0,3*	1,5 \pm 0,1* [^]
ИФ- γ , пг/мл	9,45 \pm 0,03	19,0 \pm 2,4*	16,2 \pm 2,9*	24,9 \pm 4,8*
ИЛ-4, пг/мл	2,84 \pm 0,26	11,8 \pm 2,1*	8,5 \pm 1,7*	10,4 \pm 2,1*

Примечание: * – достоверность по отношению к данным контрольной группы (* – p<0,05); [^] – достоверность по отношению к данным больных с минимальной степенью активности РА ([^] – p<0,05).

Таблица 3

Содержание ФНО- α , ИФ- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови больных РА с наличием или отсутствием ревматоидного фактора

Цитокины	Ревматоидный фактор	
	РФ+ (n=37)	РФ- (n=28)
ФНО- α , пг/мл	1,7 \pm 0,13	1,9 \pm 0,18
ИФ- γ , пг/мл	25,3 \pm 3,7	16,8 \pm 2,3
ИЛ-4, пг/мл	12,6 \pm 1,7	8,3 \pm 1,5

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Кубанова, А.А. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли альфа при различных дерматозах / А.А. Кубанова, Л.И. Маркушева, Е.Е. Фомина // Иммунология – 1998. – №2. – С.47-49.
- Насонова, В.А. Клиническая ревматология / В.А. Насонова, М.Г. Астапенко. – М.: Медицина, 1989. – С.253-315.
- Насонова, В.А. Избранные лекции по клинической ревматологии / В.А. Насонова, Н.В. Бинчук. – М.: Медицина, 2001. – С. 29-44.
- Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / С.В. Сучков, А.Н. Хитров, Т.Е. Наумова и др. // Терапевтич. архив. – 2004. – №12. – С.83-87.
- Фрейдлин, И.С. Цитокины и межклеточные контакты / И.С. Фрейдлин // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – №7. – С. 19-25.

