

КОРРЕЛЯЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЦИТОКИНЕМИИ И АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

Страхов А.В.¹, Шилова Л.Н.¹, Трубенко Ю.А.¹, Красильников А.Н.¹, Чернов А.С.¹, Рогаткина Т.Ф.¹

¹ ГБОУ ВПО ВолгГМУ, Волгоград, Россия, e-mail: post@volgmed.ru

В развитии и прогрессировании анкилозирующего спондилита участвует множество факторов, в том числе и провоспалительные цитокины, оказывающие стимулирующее воздействие на тканевую деструкцию и системное воспаление. Углубленное изучение ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α поможет найти новые подходы в ранней диагностике и лечении данного заболевания. Нами было проведено сравнение двух групп пациентов: с высокой и умеренной активностью анкилозирующего спондилита. Длительность заболевания у большинства пациентов с высокой активностью заболевания составила менее 5 лет. Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α у пациентов с высокой активностью были достоверно выше, чем у пациентов с умеренной активностью заболевания. Концентрация ИЛ-17 в обеих группах не превышала предельно допустимых значений. Цитокиновый профиль пациентов с анкилозирующим спондилитом требует дальнейшего изучения для своевременной диагностики заболевания и поиска новых мишеней для рациональной терапии.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, цитокины, интерлейкины, активность заболевания

CORRELATION BETWEEN PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND DISEASE ACTIVITY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Strakhov A.V.¹, Shilova L.N.¹, Trubenko Y.A.¹, Krasilnikov A.N.¹, Chernov A.S.¹, Rogatkina T.F.¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: post@volgmed.ru

The development and progression of ankylosing spondylitis involves many factors, including the proinflammatory cytokines having a stimulating effect on tissue destruction and systemic inflammation. In-depth study of IL-1 β , IL-8, IL-17, TNF- α , IL-10 help to find new approaches to early diagnosis and treatment of this disease. The patients were divided into two groups: patients having high activity and moderate activity of ankylosing spondylitis. Duration of the disease in most patients in the group of high disease activity was less than five years. Expression of IL-1 β , IL-8, TNF- α in patients with high activity were significantly higher than in patients with moderately disease activity. The concentration of IL-17 in both groups did not exceed the limit values. Further studies of the cytokine profile are needed to develop an early diagnosis and identification of new therapeutic targets.

Keywords: ankylosing spondylitis, cytokines, interleukins, disease activity

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева) является системным воспалительным заболеванием, характеризующимся поражением осевого скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений) с развитием у некоторых пациентов периферического артрита и типичных системных проявлений (рецидивирующего увеита, аортита, апикального фиброза легких и т.д.). Распространенность АС в России составляет от 0,2 до 2% [1].

При АС выявляются признаки системной воспалительной реакции, которая характеризуется оксидантным стрессом, коагулопатией по типу ДВС-синдрома, генерализованной активацией и дегрануляцией мастоцитов, тотальным включением в цитокиногенез эндотелиоцитов, сосудистых макрофагов и системы комплимента,

внутрисосудистой активацией нейтрофилов системы комплемента. Следствием данных процессов является нарастающая провоспалительная цитокинемия [3].

В современной ревматологии изучение цитокинового профиля приобретает все большее значение в рамках поиска новых мишеней для терапии системных воспалительных заболеваний, исследований новейших генно-инженерных биологических препаратов и новых подходов для своевременной клинической диагностики [4].

Цель исследования

Оценить зависимость активности заболевания при АС от содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения ГУЗГКБСМП № 25 г. Волгограда. Критериям включения соответствовали 60 пациентов с достоверным диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) [6]. Средний возраст пациентов составил $38 \pm 14,8$ лет, среди которых было 46 (77%) мужчин и 14 (23%) женщин. Длительность заболевания более 5 лет отмечалась у 25 (42%) пациентов, продолжительность болезни менее 5 лет — у 35 (58%) человек.

Для оценки цитокинового профиля использовали наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» для иммуноферментного определения концентрации цитокинов в сыворотке крови человека: ИЛ-1 β (ИНТЕРЛЕЙКИН-1 бета-ИФА-БЕСТ, кат. № А-8766, чувствительность: 1 пг/мл, диапазон измерений: 0-250 пг/мл), ИЛ-8 (ИНТЕРЛЕЙКИН-8-ИФА-БЕСТ, кат. № А-8762, чувствительность: 2 пг/мл, диапазон измерений: 0–250 пг/мл), ИЛ-17 (ИНТЕРЛЕЙКИН-17-ИФА-БЕСТ, кат. № А-8778, чувствительность: 2 пг/мл, диапазон измерений: 0-500 пг/мл), ФНО- α (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, кат. № А-8756, чувствительность: 1 пг/мл, диапазон измерений: 0–250 пг/мл).

Лабораторные исследования выполнялись на многоканальном микропланшетном спектрофотометре «MULTISCAN EX» (Thermo Electron Corporation) при длине волны 450 нм в условиях клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» (г. Волгоград) в соответствии с ведомственными нормативными документами, регламентирующими порядок их проведения. После измерения оптической плотности раствора в лунках планшета на основании соответствующего калибровочного графика нами рассчитывалась концентрация исследуемого цитокина в анализируемых образцах. Полученные результаты выражали в пг/мл.

Для оценки активности заболевания использовался BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA). Данные представлены в виде средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ), 25 и 75 перцентилей. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Стьюдента (t) для независимых групп [5]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании инструкций по применению к наборам реагентов нами были выделены следующие предельно допустимые значения (ПДЗ).

Таблица 1

Предельно допустимые значения исследуемых показателей

ИЛ-1 β	0–11 пг/мл
ИЛ-8	0–10 пг/мл
ИЛ-17	0–5 пг/мл
ФНО- α	0–6 пг/мл

Пациенты были разделены на 2 группы по активности заболевания:

1-я группа – высокая активность (BASDAI \geq 4);

2-я группа – умеренная активность (BASDAI < 4).

Таблица 2

Общая характеристика пациентов

Показатель	Высокая активность	Умеренная активность
Общее число пациентов (n = 60)	38 (64%)	22 (36%)
BASDAI	5,48 \pm 1,03[4, 8; 6, 5]	2,5 \pm 1,03[1, 5; 3, 6]
Длительность АС < 5 лет (n = 35)	24	11
Длительность АС > 5 лет (n = 25)	9	16

Во время исследования нами отмечалась более высокая активность заболевания у пациентов с длительностью болезни менее 5 лет, что можно объяснить более выраженными биохимическими процессами, которые запускают и поддерживают механизм длительного аутоиммунного воспаления, в некоторых случаях — поздней диагностикой заболевания и малой продолжительностью патогенетического лечения.

Таблица 3

Сравнение уровней провоспалительных цитокинов (в пг/мл) у пациентов с разной активностью анкилозирующего спондилита

Показатель	Высокая активность	Умеренная активность	p	t
ИЛ-1 β	62,43 \pm 32,83 [16,24;95,81]	40,43 \pm 21,3 [12,4;68,11]	0,006	3,5072
ИЛ-8	72,76 \pm 23,58 [18,34;85,43]	42,12 \pm 24,62 [10,23;70,31]	0,0008	2,842
ИЛ-17	1,68 \pm 0,63 [0,64;1,87]	1,66 \pm 1,02 [10,13;34,54]	0,72	-1,023
ФНО- α	84,2 \pm 34,65 [14,63;87,7]	59,76 \pm 24,65 [11,87;72,32]	0,0006	3,125

Полученные нами данные показывают достоверно более высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α у пациентов с высокой активностью.

Значения ИЛ-17 в нашем исследовании не выходили за рамки предельно допустимых значений, но, несомненно, данный интерлейкин требует дальнейшего изучения, являясь новой мишенью терапии для схожего по клинической картине псориатического артрита [3].

Повышенные значения ИЛ-1 β и ФНО- α в группе пациентов с высокой активностью заболевания вероятнее всего являются одной из причин высокой активности заболевания, потому что способствуют инициации воспаления и разрушения костной и хрящевой ткани как аксиального скелета, так и периферических суставов, тем самым усиливая болевые и сковывающие симптомы у пациентов, заполнявших опросник BASDAI.

ИЛ-8 вместе с другими цитокинами участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. Помимо этого, он обладает способностью вызывать появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, которые реагируют с моноцитами и нейтрофилами и останавливают эти клетки в капиллярах, расположенных в районе воспаления [2]. Таким образом, данный цитокин обеспечивает длительное поддержание воспаления в пораженной области, обеспечивая более высокую активность.

Выводы

На основании полученных нами данных повышение значений провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α вместе с другими факторами системного воспалительного процесса имеет прямую взаимосвязь с высокой активностью заболевания при анкилозирующем спондилите.

Список литературы

1. Бадочкин В.В., Годзенко А.А. Ревматология. Клинические лекции // 2014. – С. 124.
2. Галактионов В. Г. Иммунология, 2004, М. Академия. — 520 с.
3. Иванов Д.В., Гусев Е.Ю., Соколова Л.А., Журавлёва Ю.А., Плеханова Н.О. Сравнительная характеристика системной воспалительной реакции при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 82–85.
4. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний // Прогресс в ревматологии в XXI веке. –2013. – С. 545–550.
5. Румянцев П.О, Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. 2011. — С. 7–14.

6. Van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.// A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. – 1984 – № 27. – P. 361–368.

Рецензенты:

Гонтарь И.П., д.м.н., профессор, зав. клинико-иммунологической лабораторией ФГБНУ «НИИ КиЭР», г. Волгоград;

Зборовская И.А., д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ КиЭР» г. Волгоград.