

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

А. В. Страхов, Л. Н. Шилова, А. В. Александров

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии

В развитии и прогрессировании анкилозирующего спондилита участвует множество факторов, в том числе и про- и противовоспалительные цитокины, оказывающие стимулирующее воздействие на тканевую деструкцию и системное воспаление. Углубленное изучение ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α , ИЛ-10 поможет найти новые подходы в ранней диагностике и лечении данного заболевания.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, цитокины, продолжительность заболевания, интерлейкины.

FEATURES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

A. V. Strakhov, L. N. Shilova, A. V. Alexandrov

The development and progression of ankylosing spondylitis involves many factors, including the pro- and anti-inflammatory cytokines, which have a stimulating effect on tissue destruction and systemic inflammation. In-depth study of IL-1 β , IL-8, IL-17, TNF- α , IL-10 will help to find new approaches to the early diagnosis and treatment of this disease.

Key words: ankylosing spondylitis, cytokines, duration of disease, interleukins.

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева, болезнь Штрюмпеля-Мари-Бехтерева) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (сакроилеит), во многих случаях периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит), у части больных глаз (uveит), сердца, аорты и других внутренних органов [1]. Распространенность АС в России составляет от 0,2 до 2 % [6].

Актуальность проблемы АС обусловлена высокой распространенностью — в популяции 0,1 %, поздним выявлением, поражением лиц молодого возраста, следствием чего являются: ранняя инвалидизация, падение качества жизни, повышение риска фатальных сердечно-сосудистых событий, множественными висцеральными осложнениями.

Известно, что при АС выявляются признаки системной воспалительной реакции (СВР), которая характеризуется нарастающей цитокинемией вследствие внутрисосудистой активации нейтрофилов и системы комплемента, коагулопатией по типу ДВС-синдрома, тотального включения в цитокиногенез сосудистых макрофагов и эндотелиоцитов посткапиллярных венул, оксидантным стрессом, генерализованной активацией и дегрануляцией мастоцитов. Данные процессы в совокупности определяют вторичную системную альтерацию [3].

В последние годы изучение цитокинового профиля приобретает все большее значение в рамках поиска новых критериев диагностики и адекватной терапии в ревматологии, однако непротиворечивых и научно обоснованных гипотез, описывающих роль СВР в патогенезе АС, не сформулировано.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10) и индуктора синтеза основных провоспалительных цитокинов интерлейкина-17 (ИЛ-17) у пациентов с АС в зависимости от клинических особенностей патологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения ГУЗГКБСМП № 25 г. Волгограда. Критериям включения соответствовали 69 пациентов, с достоверным диагнозом АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) [7], средний возраст которых составил ($39 \pm 13,84$) лет, среди которых было 55 (80 %) мужчин и 14 (20 %) женщин. Аксиальная форма АС имела место у 38 % больных, периферическая — у 62 % пациентов. В группу контроля были отобраны 20 мужчин, относительно здоровых, средний возраст которых составил ($34 \pm 7,2$) года.

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-10 (ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ, кат. № А-8774, чувствительность: 1 пг/мл, диапазон измерений: 0—500 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 выполняли 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 рассчитывали концентрацию исследуемого цитокина в анализируемых образцах. Полученные результаты выражали в пг/мл.

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].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании инструкций по применению к наборам реагентов нами были выделены следующие предельно допустимые значения (ПДЗ) (табл. 1).

Полученные нами данные, при сравнении исследуемых цитокинов среди пациентов с АС и группой контроля, представлены в табл. 2.

Исследование уровня провоспалительных цитокинов выявило значительное повышение данных показателей у большинства обследуемых пациентов

с АС: ИЛ-1 β (у 84 %), ИЛ-8 (у 89,9 %), ФНО- α (у 76,8 %) в сравнении с контролем, что объясняется с позиции системного воспалительного процесса. Наряду с этим, повышения уровня ИЛ-17 в крови больных в сравнении с контрольной группой нами не выявлено, различия в данном случае оказались недостоверными. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был обнаружен в повышенных концентрациях у 28 % пациентов с АС, что можно объяснить ответом клеточного иммунитета на избыточный синтез провоспалительных цитокинов, у группы контроля данный показатель не превышал ПДЗ (табл. 3).

Таблица 1

Предельно допустимые значения исследуемых показателей

Провоспалительные цитокины	Предельно допустимые значения, пг/мл
ИЛ-1 β	0—11
ИЛ-8	0—10
ИЛ-10	0—20
ИЛ-17	0—5
ФНО- α	0—6

Все пациенты с АС были рандомизированы по длительности заболевания на 2 группы: группа 1 — длительность заболевания менее 5 лет и группа 2 — длительность заболевания более 5 лет.

Следует отметить более высокую концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α у пациентов с течением заболевания менее 5 лет. Для всех сравниваемых групп кроме ИЛ-17 различия были достоверны ($p < 0,05$). Известно, что ИЛ-1 β и ФНО- α

Таблица 2

Сравнение уровней цитокинов у пациентов с АС и группы контроля, пг/мл

Показатель	Группы		P	t
	анкилозирующий спондилит ($n = 69$)	контроль ($n = 20$)		
ИЛ-1 β	49,46 $\pm$ 56,76 [11,89; 74,29]	3,44 $\pm$ 1,87 [1,08; 4,86]	0,0006	3,6088
ИЛ-8	55,48 $\pm$ 80,60 [11,32; 55,23]	4,21 $\pm$ 2,18 [3; 6,18]	0,006	2,832
ФНО- α	60,67 $\pm$ 67,85 [13,56; 68,81]	3,45 $\pm$ 0,78 [2,80; 4,21]	0,0003	3,8438
ИЛ-17	1,32 $\pm$ 0,81 [0,81; 1,98]	1,54 $\pm$ 0,77 [0,99; 2,02]	0,307	-1,029
ИЛ-10	18,32 $\pm$ 17,93 [4,54; 23,814]	4,10 $\pm$ 2,28 [2,75; 5,76]	0,0008	3,518

Таблица 3

Сравнение уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с разной продолжительностью анкилозирующего спондилита, пг/мл

Показатель	Группа 1 (АС < 5 лет, $n = 39$)	Группа 2 (АС $\geq$ 5 лет, $n = 30$)
ИЛ-1 β	64,33 $\pm$ 38,90 [17,23; 95,81]	41,23 $\pm$ 23,24 [10,40; 62,21]
ИЛ-8	76,69 $\pm$ 26,94 [19,37; 82,74]	48,12 $\pm$ 21,67 [10,23,50; 74,45]
ФНО- α	82,10 $\pm$ 36,25 [14,63; 84,76]	51,76 $\pm$ 28,67 [11,87; 69,20]
ИЛ-17	1,58 $\pm$ 0,56 [0,64; 1,82]	1,46 $\pm$ 0,94 [0,74 1,98]
ИЛ-10	15,56 $\pm$ 10,24 [4,54; 18,2]	31,22 $\pm$ 14,87 [10,23; 34,54]

обладают свойствами инициировать воспаление и разрушение костной и хрящевой ткани [2].

ИЛ-8 наряду с другими цитокинами участвует в процессах стимуляции и дегрануляции лейкоцитов, неоангиогенезе, способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления и вызывает синтез молекул адгезии. Вероятно, в группе 1 данные процессы не у всех пациентов и не полностью затронуты терапией нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и, тем более, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в отличие от пациентов группы 2, которые находятся под наблюдением врача и получают рациональную терапию более длительное время.

Стоит также отметить значение противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10 обладает мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом, основным действием которого является ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8, что объясняет более высокие средние значения ИЛ-10 пациентов в группе 2.

ИЛ-17 открыт относительно недавно и опосредует сигнализацию посредством особого пути, связанного с активацией Act1 (также известной как CIKS — Connection to IKK and SAPK/JNK), регулирующей продукцию иммунных медиаторов, ассоциирующихся с врожденным иммунитетом: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-8 [4]. Непосредственно в нашем исследовании ИЛ-17 не выявлялся в значительно повышенных концентрациях, хотя в современной ревматологии в последнее время ему придается достаточно высокое значение и, несомненно, он требует дальнейшего изучения у данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование выявило достоверное повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10

в сравнении с группой относительно здоровых лиц. Также в ходе исследования установлена прямая взаимосвязь между продолжительностью заболевания и содержанием исследуемых биомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В. В., Годзенко А. А. Ревматология. Клинические лекции. — М., 2014. — С. 124.
2. Бадюкин В. В. Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В. А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М., 2003. — С. 82—90.
3. Иванов Д. В., Гусев Е. Ю., Соколова Л. А., Журавлева 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. — М., 2013. — С. 545—550.
5. Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В., Чекин С. Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. — М., 2011. — С. 7—14.
6. Эрдес Ш. Ф., Гусева И. А., Беневоленская Л. И. Взаимосвязь анкилозирующего спондилита и HLA-B27 в некоторых этнических группах России // Тер. арх. — 2001. — № 1. — С. 27—30.
7. 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.

Контактная информация

Страхов Александр Владимирович — очный аспирант кафедры госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: archangel-volgmu@mail.ru