



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.72-002.772-07

М.И. АРЛЕЕВСКАЯ, Е.А. ТАХА, А.Г. ГАБДУЛХАКОВА, Ю.В. ФИЛИНА, А.П. ЦИБУЛЬКИН

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязь с инфекциями

Арлеевская Марина Игоревна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ, тел. (843) 236-50-53, e-mail: marleev@mail.ru

Таха Елена Алексеевна — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, тел. (843) 236-50-53, e-mail: miwutka@yandex.ru

Габдулхакова Аида Габдрахмановна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ, тел. (843) 236-50-53, e-mail: taktash@mail.ru

Филина Юлия Викторовна — младший научный сотрудник ЦНИЛ, тел. (843) 236-50-53, e-mail: julia.v.filina@gmail.com

Цибулькин Анатолий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, тел. (843) 236-50-53, e-mail: kldkgma@mail.ru

В статье проанализированы результаты клинических исследований у женщин, больных ревматоидным артритом (РА), и их родственниц, предрасположенных к развитию заболевания. У лиц, предрасположенных к РА, выявлены высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке, полученной в периоды отсутствия клинических и лабораторных признаков инфекций и воспаления. Возможно, это обусловлено стимуляцией продукции этих цитокинов во время частых и продолжительных эпизодов банальных инфекций и неадекватным подавлением их синтеза после стихания воспалительного процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, провоспалительные цитокины, инфекции.

M.I. ARLEYEVSKAYA, E.A. TAKHA, A.G. GABDULKHAKOVA, Yu.V. FILINA, A.P. TSIBULKIN

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

Proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis — connection with the infections

Arleyevskaya M.I. — Cand. Med. Sc., Senior Researcher of the Central Research Laboratory, tel. (843) 236-50-53, e-mail: marleev@mail.ru

Takha E.A. — postgraduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic, tel. (843) 236-50-53, e-mail: miwutka@yandex.ru

Gabdulkhakova A.G. — Cand. Biol. Sc., Senior Researcher of the Central Research Laboratory, tel. (843) 236-50-53, e-mail: taktash@mail.ru

Filina Yu.V. — Junior Researcher of the Central Research Laboratory, tel. (843) 236-50-53, e-mail: julia.v.filina@gmail.com

Tsibulkin A.P. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic, tel. (843) 236-50-53, e-mail: kldkgma@mail.ru

The article analyzes the results of clinical and laboratory investigation in women with rheumatoid arthritis (RA) and their female relatives, predisposed to the disease. In the individuals predisposed to the RA, high levels of proinflammatory cytokines were revealed in the periods of the absence of clinical and laboratory signs of infection and inflammation. That could be due to the provoking of the cytokine production during the frequent and prolonged episodes of trivial infectious and to the inadequate inhibition of their synthesis after the resolution of the inflammatory process.

Key words: rheumatoid arthritis, proinflammatory cytokines, infections.

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание, существенно ухудшающее качество жизни, приводящее к быстрому развитию инвалидности и преждевременной смерти [1]. Проблема ранней диагностики заболевания чрезвычайно актуальна, поскольку современная терапия при ее своевременном назначе-

нии способна предотвратить тяжелые последствия заболевания.

Провоспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе РА, именно с возможностью манипулировать цитокиновой сетью связаны успехи современной терапии заболевания [2]. Важнейшим

стимулом для продукции провоспалительных цитокинов являются инфекции [3].

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 376 больных ревматоидным артритом (РА), 251 их родственница первой степени родства с отягощенным РА семейным анамнезом (Род) и 227 здоровых женщин с неотягощенной аутоиммунными заболеваниями наследственностью (ЗК), составивших контрольную группу. Критерии исключения во всех группах — известные факторы риска развития инфекций: курение, бытовой алкоголизм, сахарный диабет, сопутствующие хронические заболевания [4].

Дизайн исследования: все женщины на протяжении длительных сроков наблюдения один раз в 6-12 месяцев проходили клинико-лабораторное обследование, в процессе которого врач собирал информацию обо всех эпизодах острых инфекций и обострения хронических очагов инфекции (ОРВИ, Herpes simplex, заболевания ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящей системы, кожи) за прошедший период. В значительном количестве случаев (за исключением не связанных с временной утратой трудоспособности) изучалась информация из амбулаторных поликлинических карт. Во всех случаях хронических очаговых инфекций диагноз был подтвержден специалистом соответствующего профиля.

Сыворотку для определения уровней цитокинов (во всех группах) получали в периоды отсутствия клинических признаков инфекций и лабораторных признаков воспалительного процесса (СОЭ, С-РБ). Уровни цитокинов в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа при помощи наборов Вектор Бест, Россия (фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин 1 бета (ИЛ-1 бета) и интерлейкин 6 (ИЛ-6)) и BioLegend, USA (интерферон гамма (ИФН-гамма)).

Статистический анализ данных проводили с помощью непараметрических методов: U-критерия Манна — Уитни (при сравнении с результатами контрольной группы) и критерия Вилкоксона (при сравнении результатов в подгруппах лиц, страдающих и не страдающих инфекционным синдромом). Проверка гипотезы о нормальности распределения проводилась с помощью критерия Пирсона.

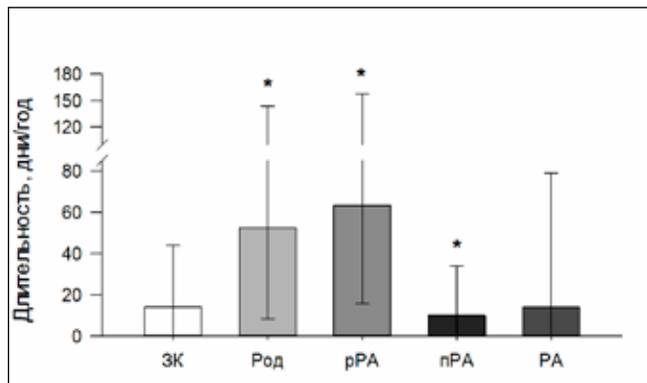
Полученные результаты

А. Характеристика продолжительности инфекций

При сравнении медиан показателей продолжительности инфекций в течение одного года в группах больных РА и контрольной группе здоровых оказалось, что разница между ними была несущественной, а величины показателей составляли 28,8 и 20,3 дней/год соответственно (рис. 1). Однако при разделении общей группы больных РА на подгруппы раннего РА (рРА) и позднего РА (пРА) получены противоположные результаты. Медиана показателей продолжительности инфекций в подгруппе рРА значительно возросла до 71,3 дней/год при достоверном снижении показателей пРА (до 12,0 дней/год). Следует отметить, что группа родственниц, обладающих потенциальной возможностью развития РА, еще без каких-либо клинических проявлений развития заболевания, имела величину медианы продолжительности инфекций, увеличенную по сравнению с контрольной группой здоровых, которая составила 71,3 дня/год, что практически было идентично результатам, полученным в группе рРА.

Рисунок 1.

Суммарная продолжительность инфекционных эпизодов за год у здоровых лиц контрольной группы (ЗК), больных РА (ранний РА-рРА, поздний РА-пРА) и их родственниц (Род)

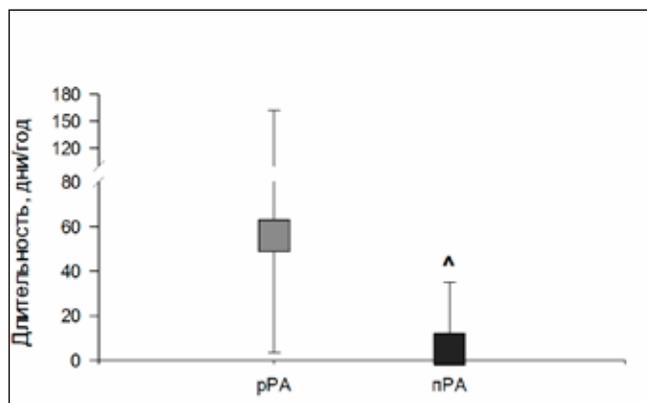


Показаны медиана и 0,05 и 0,95 перцентили; * $p < 0,05$, при сравнении с группой контроля (U-критерий Манна — Уитни); ^ $p < 0,05$, при сравнении показателей динамики продолжительности инфекционных эпизодов в группе (критерий Вилкоксона)

Специальное исследование, проведенное у 185 пациентов с рРА, взятых под наблюдение не позднее 6 месяцев от дебюта суставных жалоб и наблюдавшихся в дальнейшем в течение не менее 3 лет, еще раз подтвердило правильность усредненных показателей по сравниваемым подгруппам, поскольку по мере перехода заболевания от ранней фазы заболевания к поздней мы получили типичное снижение показателей продолжительности заболеваний в течение года с 68,7 дней/год до 11,7 дней/год соответственно, что практически не отличалось по усредненным показателям подгрупп полного состава (рис. 2).

Рисунок 2.

Динамика продолжительности инфекций у пациентов (n=185), взятых под наблюдение на ранней стадии РА и прослеженных до поздней стадии РА



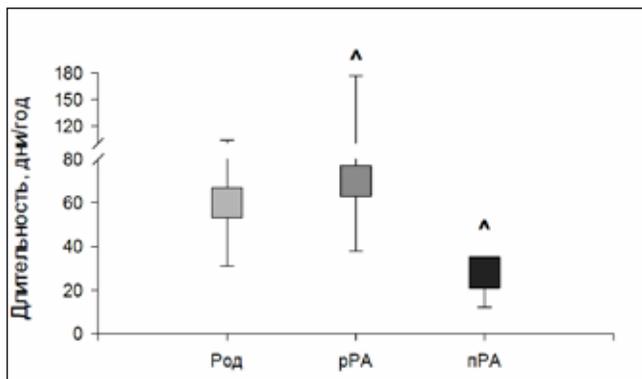
Обозначения см. на рис. 1.

Еще более показательными были результаты у 26 родственниц, у которых в процессе наблюдения развился РА. В этой подгруппе продолжительность инфекций возросла от 60,0 дней/год (при первом обследовании в качестве родственника) до 70,0



дней/год (при первом обследовании после дебюта суставных жалоб). При последнем обследовании у 11 из этих лиц (стаж РА 2,77 года) выявлено снижение показателя до 28,0 дней/год (рис. 3).

Рисунок 3.
Динамика продолжительности инфекций у родственников (n=26), у которых в процессе наблюдения развился РА



Обозначения см. на рис. 1.

Б. Уровни сывороточных цитокинов

В подгруппе родственников, страдающих частыми и продолжительными банальными инфекциями, уровень ИФН-гамма был в 1,7 раза выше такового в подгруппе родственников без инфекционного синдрома (p=0,078), при этом концентрации этого цитокина превышали контрольные значения в обеих подгруппах (см. табл.). В группе родственников регрессионный анализ не подтвердил зависимость концентрации ИФН-гамма от совместного влияния на него частоты и продолжительности инфекций. При этом парциальные коэффициенты корреляции имели прямую связь концентрации цитокина с продолжительностью инфекций, близкую к достоверной (beta=0,4; p=0,06).

Уровни других провоспалительных цитокинов в группе родственников были значительно повышены у лиц с инфекционным синдромом в сравнении с таковыми в отсутствие инфекций: ФНО-альфа — в 23 раза (разница достоверна), ИЛ-1 бета — в 2,7 раза, ИЛ-6 — в 7 раз. При этом достоверное повышение этих показателей по сравнению с контролем было обнаружено у родственников с наличием и отсутствием инфекционного синдрома. Результаты регресси-

онного анализа выявили слабую, но достоверную зависимость уровней ФНО-альфа от совместного влияния частоты и продолжительности инфекций (adjusted RI=0,2), при этом парциальные коэффициенты корреляции свидетельствовали о прямой зависимости. Зависимость концентрации ИЛ-1 бета от совместного влияния частоты и продолжительности инфекций оказалась слабой и недостоверной (adjusted RI=0,1; p<0,07), однако парциальный коэффициент корреляции с продолжительностью инфекций был значимым (beta=0,5; p<0,05).

Интересно, что в группах больных РА на ранней и поздней стадиях заболевания, с одной стороны, и родственников — с другой, выявленные закономерности в содержании провоспалительных цитокинов оказались противоположными.

У больных с ранним РА повышение уровня ИФН-гамма в подгруппе лиц, не страдающих инфекционным синдромом, было выраженным (в 2,8 раза) и достоверным в сравнении с показателями лиц, страдающих инфекциями. Результаты регрессионного анализа соответствовали результатам критерия Вилкоксона — при раннем РА уровни ИФН-гамма достоверно зависели от совместного влияния частоты и продолжительности инфекций (adjusted RI=0,8; p<0,05). При этом парциальная зависимость показателя от продолжительности инфекций была обратной и достоверной (beta= -0,7; p<0,05).

У пациентов с ранней стадией РА закономерности содержания ФНО-альфа и ИЛ-6 были также противоположными в сравнении с группой родственников. В отсутствие инфекционного синдрома уровни ФНО-альфа были в 100 раз, а ИЛ-6 — в 3,2 раза выше, чем в подгруппе лиц с инфекциями (p<0,05). Однако согласно результатам регрессионного анализа и парциальным коэффициентам корреляции, совместное влияние частоты и продолжительности инфекций на показатели было более или менее выражено только для ИЛ-6 (adjusted RI=0,26; p<0,05), причем парциальные зависимости концентрации ИЛ-6 от отдельных параметров инфекционного синдрома были незначимыми. Уровень ИЛ-1 бета в группе пациентов с ранним РА превышал контрольные значения только у лиц без инфекционного синдрома. Результаты регрессионного анализа также не выявили взаимосвязи инфекций и ИЛ-1 бета.

У лиц с поздней стадией РА средняя концентрация ИФН-гамма в сыворотке была самой высокой по сравнению с показателями других групп. Причем и в этой группе пациентов с РА без инфекционного синдрома концентрация цитокина была в 1,5 раза

Таблица.
Уровни сывороточных цитокинов (пг/мл) у больных ранним (pРА) и поздним (пРА) РА, их родственников (Род) и здоровых лиц контрольной группы (ЗК)

Показатели	ЗК	Род		pРА		пРА	
		ИС+	ИС-	ИС+	ИС-	ИС+	ИС-
ИФН гамма	21,18	64,00*	38,00*	9,60^	89,23*	50,70	73,90*
ФНО альфа	0	70,50*^	3,05*	0,20^	20,00*	3,00*	16,0*
ИЛ-1 бета	0	10,07*	3,75*	0,00	1,10*	0,00^	2,30*
ИЛ-6	0	33,66*	4,77	4,70*^	15,00*	13,70*	28,20*

Показаны медиана; *p<0.05, при сравнении с группой контроля (U-критерий Манна — Уитни); ^p<0.05, при сравнении показателей динамики продолжительности инфекционных эпизодов в группе (критерий Вилкоксона)

выше, чем в подгруппе с инфекциями (разница недостоверна). Регрессионный анализ не выявил зависимости уровней ИФН-гамма от параметров инфекционного синдрома.

Аналогичные закономерности выявлены для других провоспалительных цитокинов у больных с поздним РА. У лиц без инфекций уровни ФНО-альфа в 5,3 раза, ИЛ-6 — в 2 раза превышали показатели лиц этой группы, страдающих инфекционным синдромом, а также контрольные показатели. Повышение уровня ИЛ-1 бета у больных поздним РА без инфекций по сравнению с лицами этой группы, страдающими инфекционным синдромом, было достоверным, при этом уровни цитокина в обеих подгруппах превышали контрольные показатели. Тем не менее регрессионный анализ не выявил зависимости уровней ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-1 бета от параметров инфекционного синдрома.

Среди лиц контрольной группы, в чьих сыворотках определяли уровни цитокинов, не оказалось лиц, страдающих частыми и продолжительными инфекциями. При регрессионном анализе зависимости уровней ИФН-гамма, ФНО-альфа, ИЛ-1 бета и ИЛ-6 в сыворотках, полученных в отсутствие клинических признаков инфекций, от совместного влияния редких и непродолжительных инфекционных эпизодов не было.

Обсуждение результатов

Таким образом, показано, что родственники больных РА страдают частыми и продолжительными инфекциями. Инфекционный синдром нарастает в дебюте суставного заболевания и затем угасает в течение трех лет от начала суставного синдрома. Результаты, полученные в группе больных с поздним РА, противоречат некоторым ранее опубликованным данным [4, 5]. Полученные различия результатов могут быть связаны с тем, что оба этих популяционных исследования выполнены на больших когортах больных РА и пациентов с другими заболеваниями (контроль) с использованием медицинских баз данных. В обеих публикациях не представлено соотношение количества больных на ранних и поздних стадиях заболевания и когорты пациентов с РА включала в отличие от нашей лиц с известными факторами риска развития инфекций и различными сопутствующими заболеваниями.

При обсуждении полученных результатов по уровню цитокинов в сыворотке исследуемых групп следует напомнить о том, что кровь бралась в период завершившихся клинико-лабораторных проявлений инфекций, и поэтому могли ожидать результатов, приближающихся к контрольной группе. Однако в случае частых и длительных инфекций (инфекционный синдром) провоспалительный цитокиновый след мог еще длительное время сопровождать пациента на фоне практически полного исчезновения клинических проявлений заболевания. Поэтому не удивительно, что в группе родственников получены значительные различия в уровни сывороточных цитокинов в зависимости от выраженности инфекционного синдрома. Наиболее выраженные изменения в подгруппе с инфекционным синдромом были связаны с увеличением провоспалительных цитокинов, а именно ФНО-альфа, ИЛ-1 бета и ИЛ-6. Прямая связь провоспалительного цитокинового следа с инфекциями в группе родственников подтверждалось наличием между ними прямой корреляционной связи. Снижение частоты и продолжительности инфекций, сопоставимое с контрольной группой, совпа-

дало со значительным снижением уровня провоспалительных цитокинов; остаточное увеличение хотя и отличалось от контрольных цифр, было малозначительным.

Таким образом, в группе родственников остаточные изменения уровней провоспалительных цитокинов напрямую были связаны с перенесенными инфекциями и отражали усредненные данные по выраженности инфекционного синдрома. Как отмечено выше, изменения уровней провоспалительных цитокинов в группах пациентов с РА значительно отличались от таковых в группе родственников. Так, несмотря на высокие значения продолжительности инфекций (по числу дней в году) в группе раннего РА; в подгруппе с наличием инфекционного синдрома явно отсутствовал провоспалительный, цитокиновый след, хотя показатель продолжительности инфекций даже несколько превышал таковой в группе родственников. Наибольшие изменения, выражающиеся в увеличении показателей, были обнаружены со стороны ИФН-гамма, ФНО-альфа и ИЛ-6 в подгруппе без признаков инфекционного синдрома. Отсутствие прямых корреляций между увеличением уровня цитокинов и продолжительностью инфекций, а иногда обнаружение, наоборот, отрицательной зависимости, свидетельствовали об иной их природе. Среди факторов, способных вызвать увеличение основной группы провоспалительных цитокинов оставалось только само основное заболевание — рРА. Высокая вероятность последнего предположения поддерживается схожестью изменений уровня цитокинов с таковым, описываемым в литературе у больных РА. Более того, в подгруппе больных поздним РА, в которой инфекционный синдром был незначим, также наибольшие изменения показателей провоспалительных цитокинов не были связаны с продолжительностью инфекций, типично соответствовали таковым в подгруппе с ранним РА, т.е. отражали не инфекционное начало, а само заболевание — РА.

Гораздо труднее осмыслить отсутствие изменений уровня исследуемых цитокинов при наличии двух факторов влияния: инфекционного следа и основного заболевания одновременно в группе больных с ранними формами РА. Наличие двух различных факторов влияния не суммировалось, а сопровождалось подавлением ответа на основное заболевание со стороны инфекций. С этим необходимо согласиться, поскольку в случае позднего РА, характеризующегося низким уровнем инфекционных воздействий, подгруппа с ИС+ уже уходила из-под супрессирующего влияния; в ней мы видели изменения, приближающиеся к стандартному увеличению ИФН-гамма, ИЛ-6 и частично ФНО-альфа, типичному для больных РА.

Настоящее исследование не может дать ответа о природе супрессирующего влияния инфекционного следа на цитокиновые изменения у больных РА. Они могут быть связаны как с более выраженной активацией противовоспалительных цитокиновых регуляторов или появлением в подобной комбинации клеток-регуляторов с функцией временного подавления активности провоспалительных цитокинов. Настоящая работа не может выбрать правильный ответ, необходимы добавочные прицельные исследования.

Заключение

Таким образом, повышенная склонность к инфекционным заболеваниям является одним из воз-



можных факторов, способствующих реализации потенциальных возможностей развития ранних форм РА у ближайших родственников в семье больных РА. Вполне вероятно, что патогенетическим фактором было длительное сохранение провоспалительного влияния сывороточных цитокинов. Склонность к

инфекциям, сохраняясь у больных с реализованной потенциальностью в ранний РА, хотя взаимодействие влияний на характер цитокинового ответа было более сложным и во многом уже не зависело от инфекционного следа, была связана с патогенетическим влиянием основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pollard L., Choy E.H., Scott D.L. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient // *Clin Exp Rheumatol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 43-52.
2. Izomaki P., Punnonen J. Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis // *Ann Med.* — 1997. — Vol. 29 (6). — P. 499-507.
3. Wine T.M., Alper C.M. Cytokine responses in the common cold and otitis media // *Curr Allergy Asthma Rep.* — 2012. — Vol. 12 (6). — P. 574-81.
4. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls // *Arthr Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 2287-93.
5. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The Risk of Hospitalized Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35. — P. 387-93.
6. Arleevskaya M.I., Gabdoulkhakova A.G., Filina J.V. et al. Mononuclear Phagocytes in Rheumatoid Arthritis Patients and their Relatives — Family Similarity // *The Open Rheumatology Journal.* — 2011. — Vol. 5. — P. 36-44.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ИТАЛЬЯНСКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ РАЗРАБОТАЛИ И УСПЕШНО ИСПЫТАЛИ ПЕРВОЕ В СВОЕМ РОДЕ МИНИАТЮРНОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПОЧЕЧНОГО ДИАЛИЗА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОЕ СПЕЦИАЛЬНО ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Предложенная технология способна в корне изменить подходы к терапии острой почечной и полиорганной недостаточности в педиатрии, полагают авторы разработки. Описание метода опубликовано в журнале *The Lancet*.

Устройство для непрерывной заместительной почечной терапии (CRRT), названное создателями во главе с профессором Клаудио Ронко (Claudio Ronco) из больницы Сан-Бортоло (Виченца, Италия) CARPEDIEM (Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine), призвано преодолеть существующие проблемы с почечным диализом для детей, так как вся используемая в клинической практике аппаратура предназначена для взрослых пациентов и требует специальной адаптации в случае ее использования в педиатрии.

Как отметил Ронко, подобная модификация негативно влияет на точность и эффективность аппаратов при их применении для детей, чей вес меньше 15 килограммов, что может повлечь за собой ряд осложнений. В первую очередь это касается возможных ошибок в объемах вводимой и выводимой из организма жидкости при ультрафильтрации — «взрослое» оборудование имеет тенденцию забирать либо слишком много жидкости из детского организма, что ведет к обезвоживанию и падению артериального давления, либо, наоборот, слишком мало жидкости, что ведет к повышению давления и отекам.

CARPEDIEM, создание которого от идеи до появления прототипа и получения лицензии заняло пять лет, в отличие от остальных аппаратов CRRT предназначен специально для детей весом от 2 до 10 килограммов.

В августе 2013 года, через несколько недель после получения европейской лицензии на аппарат, первым пациентом, спасенным с помощью CARPEDIEM, стала трехдневная новорожденная девочка весом 2,9 килограмма, у которой наблюдалась тяжелая полиорганная недостаточность вследствие сложных родов. После 20 дней терапии, несмотря на изначальный негативный прогноз выживаемости, функции всех органов младенца восстановились настолько, что он был отключен от CARPEDIEM. Через 50 дней после рождения ребенок был выписан из больницы с почечной недостаточностью средней степени, не требующей CRRT. С тех пор еще 10 детей в разных странах Европы были вылечены с помощью CARPEDIEM.

Источник: Medportal.ru