

15. Senac J.P., Giron J., Bousquet C., et al. Cancer of the lang. Part 1: Diagnosis and staging for the local extent of primary tumor

(T category) // Cancer of the lang. Part 1: Diagnosis and staging for the local extent of primary tumor (T category). Imaging of the chest: an update. – Vienna, 1991. – P.33-43.

Информация об авторах: 656031, г. Барнаул, ул. Силикатная, 7а-75, e-mail: shevchuk-julja@rambler.ru, Шевчук Юлия Анатольевна – ассистент; Коновалов Владимир Константинович – профессор, д.м.н.

© ГОРИНА А.С., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2011

КАТЕХОЛАМИНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КАННЕРА

Анна Сергеевна Горина¹, Лариса Станиславовна Колесниченко²

(¹Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave, Toronto, ON M5G; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. У детей с синдромом Каннера в стабильном состоянии происходит усиление метаболизма адреналин-норадреналиновой системы, тогда как при ухудшении состояния обнаружено, кроме этого, также усиление дофаминового пути, что указывает на дисбаланс дофаминовой и адреналин/норадреналиновой систем. Изменения в экскреции в мочу тирозина и компонентов дофаминовой и адреналин/норадреналиновой систем только в некоторых случаях параллельны изменениям в сыворотке. Изменения в спинномозговой жидкости (СМЖ), как правило, не параллельны изменениям в сыворотке, за исключением понижения тирозина и повышения 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ) при ухудшении состояния, что характерно для всех трех исследованных биожидкостей (сыворотки, мочи и СМЖ). Комбинированный анализ изменений катехоламинов и их метаболитов наиболее информативен при изучении эффектов аутистических заболеваний.

Ключевые слова: синдром Каннера, ранний детский аутизм, катехоламины, норадреналин, дофамин.

CATECHOLAMINES AND THEIR METABOLITES IN CHILDREN WITH KANNER SYNDROME

A.S. Gorina¹, L.S. Kolesnichenko²

(¹Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave, Toronto, ON M5G; ²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In children with Kanner syndrome in the stable state a decrease in metabolism of epinephrine/norepinephrine path has been observed whereas in the state of aggravation increase in metabolism of dopamine path also took place suggesting disbalance of dopamine and epinephrine/norepinephrine paths. Changes in urinary secretion of tyrosine and the components of dopamine and epinephrine/norepinephrine paths only in some cases are parallel to the changes in serum. Changes in CSF in general did not parallel the changes in serum, with the exception of decrease in tyrosine and increase in 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) that were the most typical changes in the state of aggravation for all the studied biofluids (serum, urine and CSF). Combined analysis of changes in the levels of catecholamines and their metabolites is the most informative approach in the study of the effect of autistic disorders.

Key words: Kanner syndrome, early children's autism, catecholamines, noradrenaline, dopamine.

В настоящее время аутизм рассматривают как гетерогенный первазивный синдром развития, характеризующийся тремя категориями нарушения поведения: социальным дефицитом, нарушением языка и коммуникации и повторяющимися стереотипными движениями [6]. Встречаемость аутизма в настоящее время оценивается в 0,3% [5], а частота заболеваний аутистического спектра в 0,6% [3]. Литературные данные по обмену катехоламинов при аутизме противоречивы [1,2]. Уровень катехоламинов в крови зависит от уровня тирозина. Описаны как снижение транспорта в мозг тирозина, так и повышение или отсутствие изменений. Дофаминовая и норадреналиновая/адреналиновая системы могут изменяться по разному или параллельно, но реагировать по-разному на лечение [4].

Цель работы: анализ изменений содержания катехоламинов и их метаболитов в биожидкостях (плазме крови, моче и спинномозговой жидкости) у детей с синдромом Каннера (в стабильном состоянии и при ухудшении состояния).

Материалы и методы

Было обследовано 35 детей с синдромом Каннера в возрасте от трех до семи лет из детского областного реабилитационного центра и клиники нервных болезней института педиатрии и репродукции человека ВС НЦ СО РАМН и клиники медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия).

Диагноз раннего детского аутизма (РДА) в исследуемой группе определялся с использованием критериев международной классификации психических заболеваний МКБ-10 для диагностики аутичного расстройства у детей. Группу контроля составили 150 детей. Проводился перекрестный анализ проб крови и мочи, отобранных в России и Германии, с применением двойного слепого метода, в целях повышения качества анализов и воспроизводимости результатов исследований. Пробы, отобранные у пациентов в России, направлялись замороженные при низкой температуре в Германию и анализировались в клинике медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф). Пробы, отобранные у пациентов в Германии, аналогичным образом отправлялись для анализа в Россию. Исследования проводились в течение 5 лет и были завершены в конце 2002 г. Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследований был одобрен на заседаниях комитетов по биоэтике Восточно-Сибирского научного центра РАМН и медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия).

Для получения плазмы венозная кровь собиралась утром натощак, в 10-мл ЭДТА пробирки. Пробы крови центрифугировались (не позже, чем через 30 мин. после взятия крови) при 1500g в течение 10 мин. при температуре 4°C.

Полученная плазма отделялась и смешивалась с 50 мкл 5 мМ метабисульфита натрия (для предотвращения окисления катехоламинов). Моча собиралась в течение суток в стерильные контейнеры из темного стекла, содержащие 6 М HCl, 0,5 мл на каждый час сбора мочи (pH=2-3), для предотвращения деградации свободных катехоламинов и метанефринов. По данным литературы, закисление образцов мочи до pH=2,0-3,0 обеспечивало сохранность 85% катехоламинов и свободных метанефринов в течение до 10 недель (при температуре хранения не выше 4°C) при их последующем определении с помощью ВЭЖХ [7]. Аликвоты объемом 1 мл смешивались с 10 мкл 5 мМ метабисульфита натрия.

Спинально-мозговая жидкость (СМЖ) собиралась методом люмбальной пункции и подвергалась стандартной обработке.

Образцы всех биожидкостей немедленно после взятия замораживались при -20°C в пластиковых пробирках и хранились при -70°C. Экстракция катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина) и их метаболитов (МГФГ, ванилилминдальной кислоты и гомованилиновой кислоты) проводилась сходным образом. Образцы биожидкостей (плазмы, мочи, СМЖ) центри-

мМ гептансульфоната натрия как ион-парного реагента. Хроматография метанефринов (метанефрина и норметанефрина) проводилась в подвижной фазе на основе 160 мМ монохлоруксусной кислоты, 2 мМ ЭДТА, 0,24 мМ Na-октилсульфата и 33 мл/л ацетонитрила (pH=2,8). 3-метокси-4-гидроксифенилгликоль, гомованилиновая и ванилилминдальная кислоты анализировались с помощью колонки Ultrasphere IP 150 мм x 4,6 мм (Beckman) в подвижной фазе, состоявшей из смеси метанола и водного раствора 5 мМ лимонной кислоты, 20 мг/л октансульфоновой кислоты и 20 мг/л ЭДТА (pH=2,9). Температура элюента во всех случаях была 35°C, скорость потока элюента 1 мл/мин, объем нанесенных образцов 70 мкл. Использовались реактивы и контрольные материалы фирм Beckman и Sigma.

Данные представлялись как среднее $\pm$ стандартная ошибка. Для сравнения средних применялся критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В сыворотке крови у детей с синдромом Каннера в стабильном состоянии наблюдается снижение кон-

Таблица 1

Изменения в уровне катехоламинов и их метаболитов в плазме крови и моче при раннем детском аутизме (синдром Каннера) в стабильном состоянии и при ухудшении состояния, $M \pm m$

Показатели	Плазма, нмоль/л			Моча, нмоль/л		
	Контроль	Стабильное состояние	Ухудшение состояния	Контроль	Стабильное состояние	Ухудшение состояния
	(n=150)	(n=35)	(n=35)	(n=150)	(n=35)	(n=35)
Тирозин	80232 $\pm$ 1451	80311 $\pm$ 5745	58062 $\pm$ 3669***	73650 $\pm$ 1305	79711 $\pm$ 5729	66625 $\pm$ 2887*
Дофамин	0,46 $\pm$ 0,01	0,45 $\pm$ 0,03	0,58 $\pm$ 0,03***	740,3 $\pm$ 15,3	695,3 $\pm$ 39,2	665,62 $\pm$ 36,03
Гомованилиновая кислота (ГВК)	29,46 $\pm$ 0,71	31,97 $\pm$ 1,98	47,52 $\pm$ 2,93***	16936 $\pm$ 315	16623 $\pm$ 1340	21843 $\pm$ 2385*
Норадреналин	0,82 $\pm$ 0,02	0,63 $\pm$ 0,05***	0,53 $\pm$ 0,03***	116,2 $\pm$ 2,6	106,5 $\pm$ 5,8	66,56 $\pm$ 4,77***
Адреналин	0,39 $\pm$ 0,01	0,41 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,02	51,66 $\pm$ 0,85	62,35 $\pm$ 3,89**	73,50 $\pm$ 4,11***
Норметанефрин	2,87 $\pm$ 0,06	2,74 $\pm$ 0,20	2,11 $\pm$ 0,11***	457,1 $\pm$ 12,6	466,4 $\pm$ 24,2	531,75 $\pm$ 32,67*
Метанефрин	1,16 $\pm$ 0,03	1,24 $\pm$ 0,82	1,10 $\pm$ 0,04	182,3 $\pm$ 4,6	215,7 $\pm$ 15,6*	190,18 $\pm$ 7,99
3-метокси-4-гидроксифенилгликоль (МГФГ)	17,67 $\pm$ 0,44	18,01 $\pm$ 1,17	21,84 $\pm$ 1,51**	9334 $\pm$ 235	10147 $\pm$ 1065	16718 $\pm$ 1357***
Ванилилминдальная кислота (ВМК)	64,32 $\pm$ 5,43	65,89 $\pm$ 3,48	69,04 $\pm$ 7,22	21077 $\pm$ 474	32435 $\pm$ 2271***	20225 $\pm$ 1421

Примечание: значимость отличий от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

фугировались, и супернатант подвергался депротенизации трихлоруксусной кислотой. После повторного центрифугирования и добавления внутреннего стандарта проводилась адсорбция аналитов в экстракционных картриджах Waters Oasis HLB (Milford, USA) с последующей промывкой, элюированием метанолом и центрифугированием. Элюат удалялся испарением в потоке азота, и сухой остаток растворялся в подвижной фазе. Растворы хранились при температуре 4°C до проведения хроматографии.

Использовалась система высокопроизводительной жидкостной хроматографии с переключением колонок (HPLC-725 CAII; Tosoh Corp, Japan) и селективной флуорометрической детекцией (флуорометр Шимадзу RF-10AXL). Использовались колонки обратной фазы Nucleosil C-18, 250 - 4,6 мм (Macherey-Nagel AG). Хроматография катехоламинов проводилась в подвижной фазе на основе цитрат-фосфатного буфера (pH=3,0), содержащего 2 мМ Na2ЭДТА и 1,5

центрации норадреналина (НА) на 23%, тогда как в моче на 13% повышен адреналин (АДР), на 18% повышен метанефрин (МН) и на 54% - ванилилминдаль-

Таблица 2

Изменения в уровне катехоламинов и их метаболитов в СМЖ при раннем детском аутизме (синдром Каннера) в стабильном состоянии и при ухудшении состояния, $M \pm m$

Показатели	СМЖ, нмоль/л		
	Контроль	Стабильное состояние	Ухудшение состояния
	(n=55)	(n=35)	(n=35)
Тирозин	7653 $\pm$ 898	7506 $\pm$ 489	5229 $\pm$ 344*
Дофамин	0,63 $\pm$ 0,01	0,43 $\pm$ 0,03***	0,44 $\pm$ 0,03***
Гомованилиновая кислота (ГВК)	328,1 $\pm$ 4,8	236,23 $\pm$ 13,59***	194,2 $\pm$ 11,2***
Норадреналин	1,19 $\pm$ 0,03	1,18 $\pm$ 0,08	1,21 $\pm$ 0,07
Адреналин	0,51 $\pm$ 0,01	0,55 $\pm$ 0,03	0,54 $\pm$ 0,03
Норметанефрин	----	----	----
Метанефрин	----	----	----
3-метокси-4-гидроксифенилгликоль (МГФГ)	46,26 $\pm$ 0,82	57,70 $\pm$ 4,64*	79,41 $\pm$ 5,59***
Ванилилминдальная кислота (ВМК)	----	----	----

Примечание: значимость отличий от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

ная кислота (ВМК). В СМЖ наблюдается снижение на 32% дофамина (ДА) и на 28% гомованилиновой кислоты (ГВК), а также и повышение на 25% 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ).

их метаболитов в крови и моче представлен в таблице 2.

В стабильном состоянии в сыворотке крови происходит только снижение отношения НА/ВМК, тогда как

Таблица 3

Изменения в отношении уровней катехоламинов и их метаболитов в плазме крови и моче при раннем детском аутизме (синдром Каннера) в стабильном состоянии и при ухудшении состояния, М±m

Показатели	Плазма, нмоль/л			Моча, нмоль/л		
	Контроль	Стабильное состояние	Ухудшение состояния	Контроль	Стабильное состояние	Ухудшение состояния
	(n=150)	(n=35)	(n=35)	(n=150)	(n=35)	(n=35)
(НА+НМН)/ (НА+НМН+МГФГ+ВМК)	0,045±0,001	0,041±0,002	0,031±0,003***	0,0193±0,0004	0,0139±0,0008***	0,0167±0,0011*
ДА/ГВК	0,017±0,001	0,015±0,001	0,013±0,001*	0,047±0,002	0,045±0,003	0,0347±0,0033*
ГВК/ВМК	0,476±0,023	0,528±0,060	0,854±0,150***	0,869±0,027	0,547±0,053***	1,153±0,131**
ГВК/МГФГ	1,734±0,052	1,815±0,152	2,367±0,224***	2,013±0,067	1,902±0,231	1,391±0,164**
ГВК/(ВМК+МГФГ)	0,368±0,016	0,404±0,042	0,584±0,072***	0,581±0,015	0,413±0,037***	0,613±0,064
НА/ВМК	0,136±0,001	0,010±0,001**	0,0093±0,0012**	0,006±0,0002	0,0035±0,0003***	0,0035±0,0002***

Примечание: Значимость отличий от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. МГФГ – 3-метокси-4-гидроксифенил-гликоль; ДА – дофамин; ГВК – гомованилиновая кислота.

При ухудшении состояния в сыворотке наблюдается снижение концентрации тирозина на 28%, НА на 35%, норметанефрина (НМН) на 26% и повышение дофамина (ДА) на 27%, ГВК на 61%, МГФГ на 24%. Концентрация АДР, МН и ВМК не отличается от значений в контрольной группе (табл. 1). В моче у этих детей снижена экскреция НА на 43% и увеличены экскреция ГВК на 29%, АДР – на 42%, НМН – на 16%, МГФГ – на 79%. В СМЖ при ухудшении состоянии снижены концентрация тирозина на 32%, ДА на 30%, ГВК на 41% и увеличена концентрация МГФГ на 72% (табл. 1).

Таким образом, в стабильном состоянии изменения в сыворотке ограничены снижением НА, тогда как в моче повышается концентрация нескольких метаболитов НА (АДР, МН, ВМК), а в СМЖ снижается концентрация ДА и его конечного метаболита (ГВК) и повышается концентрация конечного метаболита НА (МГФГ).

При ухудшении состояния изменения более многочисленны. В сыворотке крови на фоне сниженной концентрации тирозина наблюдается повышение как ДА, так и ВМК (что можно интерпретировать как **усиление дофаминового пути системы**), а также понижение НА, НМН и повышение МГФГ (что можно интерпретировать как **подавление норадреналинового пути**). В моче на фоне сниженной экскреции НА происходит увеличение экскреции метаболитов, как дофаминового пути (ГВК), так и норадреналинового (АДР, НМН, МГФГ). В СМЖ изменения при ухудшении состояния сходны с изменениями в стабильном состоянии (понижение ДА и ГВК и повышение МГФГ), но также происходит понижение тирозина.

Изменения экскреции в моче лишь в некоторых случаях параллельны изменениям в сыворотке (ГВК, НА, МГФГ), в других случаях экскреция усиливается при отсутствии статистически значимых изменений в сыворотке АДР, ВМК или при понижении концентраций в сыворотке МН). Изменения в СМЖ как правило не отражают изменения в сыворотке, демонстрируя **подавление дофаминового пути**, в противоположность его **усилению** в сыворотке. Однако снижение тирозина и повышение МГФГ при ухудшении состояния характерны для всех трех исследованных биожидкостей.

Комбинированный анализ уровней НА, АДР, ДА и

в моче наблюдается снижение отношений (НА+НМН)/(НА+НМН+МГФГ+ВМК), НА/ВМК, ГВК/ВМК и ГВК/(ВМК+МГФГ). **В СМЖ понижено отношение ГВК/МГФГ**. Таким образом, в стабильном состоянии изменения затрагивают в основном норадреналин/адреналиновую систему. Дисбаланс дофаминовой и норадреналиновой систем при стабильном состоянии происходит в сторону усиления метаболизма норадреналина

Таблица 4

Изменения в отношении уровней катехоламинов и их метаболитов в СМЖ при раннем детском аутизме (синдром Каннера) в стабильном состоянии и при ухудшении состояния, М±m

Показатели	СМЖ (нмоль/л)		
	Контроль	Стабильное состояние	Ухудшение состояния
	(n=55)	(n=35)	(n=35)
(НА+НМН)/ (НА+НМН+МГФГ+ВМК)	----	----	----
ДА/ГВК	0,0019±0,0001	0,0019±0,0001	0,0023±0,0001***
ГВК/ВМК	----	----	----
ГВК/МГФГ	7,477±0,225	4,147±0,169***	2,604±0,173***
ГВК/(ВМК+МГФГ)	----	----	----
НА/ВМК	----	----	----

Примечание: значимость отличий от контроля: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. МГФГ – 3-метокси-4-гидроксифенил-гликоль; ДА – дофамин; ГВК – гомованилиновая кислота.

и адреналина, что наиболее четко проявляется при комбинированном анализе сдвигов катехоламинов и их метаболитов в крови и моче.

При ухудшении состояния в сыворотке и в моче снижается отношение (НА+НМН)/(НА+НМН+МГФГ+ВМК), НА/ВМК, что на фоне снижения концентрации НА может свидетельствовать о снижении интенсивности метаболизма НА и НМН. Уменьшение отношения ДА/ГВК в сыворотке крови и моче можно рассматривать как усиление метаболизма ДА, тогда как повышение отношения ДА/ГВК в СМЖ может свидетельствовать об ослаблении метаболизма ДА. Кроме того, увеличение ДА в сыворотке крови и снижение НА, повышение в сыворотке крови и моче отношений ГВК/ВМК, в сыворотке крови ГВК/МГФГ и ГВК/(ВМК+МГФГ) и снижение отношения ГВК/МГФГ в моче в СМЖ свидетельствует о дисбалансе дофаминэргической и норадренэргической систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barthelemy C., Bruneau N., Cottet-Eymard J., et al. Urinary free and conjugated catecholamines and metabolites in autistic children // J. Autism Dev. Disord. – 1988. – Vol. 18. №4. – P.583-591.
2. Croonenberghs J., Delmeire L., Verkerk R., et al. Peripheral Markers of Serotonergic and Noradrenergic Function in Post-Pubertal, Caucasian Males with Autistic Disorder // Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 136. №4. – P.275-283.
3. Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T. Autism // Lancet. – 2009. – Vol. 374. №9701. – P.1627-1638.
4. Martineau J., Barthelemy C., Jouve J., et al. Vonoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects // Dev. Med. Child. Neurol. – 1992. – Vol. 34. №7. – P.593-603.
5. Robel L. Clinical features in autism // Arch. Pediatr. – 2009. – Vol. 16. №11. – P.1507-1512.
6. Robel L. Evolution of the concept of autism // Rev. Prat. – 2010. – Vol. 60. №3. – P.376-378.
7. Roberts N.B., Higgins G., Sargazi M. A study on the stability of urinary free catecholamines and free methyl-derivatives at different pH, temperature and time of storage // Clin. Chem. Lab. Med. – 2010. – Vol. 48. №1. – P.81-87.

Информация об авторах: Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave, Toronto, ON M5G, тел.: 1(416) 795-3463, e-mail: efagorin@rogers.com, Горина Анна Сергеевна – к.б.н., н.с.; 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел.: 8 (3952) 24-36-61, e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru, Колесниченко Лариса Станиславовна – профессор, заведующая кафедрой.

© ШИЛКИНА Н.П., ВОРОНИНА М.С. – 2011

ВЛИЯНИЕ МЕТОТРЕКСАТА НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Наталья Петровна Шилкина, Мария Сергеевна Воронина

(Ярославская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Павлов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Н.П. Шилкина)

Резюме. С целью изучения влияния метотрексата на концентрацию ИЛ-4 и ИЛ-6, и оценки возможности использования титра этих цитокинов для контроля результатов терапии и подбора индивидуальной эффективной дозы препарата проведено наблюдение в течение 12 месяцев за 76 больными с достоверным РА. 44 (57,9 %) больных получали метотрексат per os в дозе 7,5-10 мг/нед. 25 больным не проводилась «базисная терапия». Определение концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 (пг/мл) выполнено с помощью коммерческих реактивов фирмы Вектор-Бест (Россия). Больные, принимающие разные дозы метотрексата (7,5 и 10 мг в неделю) и не получающие базисные противовоспалительные препараты, значимо не различались по основным клинико-лабораторным показателям и по уровню ИЛ-4 и ИЛ-6 на первом визите и через 12 месяцев. Значимых различий по уровню ИЛ-4 и ИЛ-6 при первом осмотре и через 12 месяцев приема метотрексата в дозе 7,5-10 мг в неделю не наблюдалось.

Ключевые слова: интерлейкин-4, интерлейкин-6, метотрексат, ревматоидный артрит.

MEASUREMENT OF INTERLEUKIN-4 AND INTERLEUKIN-6 TITRES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING METHOTREXATE TREATMENT

N.P. Shilkina, M.S. Voronina
(Yaroslavl State Medical Academy)

Summary. Objective: The cytokines such as interleukin (IL)-6 and IL-4 play an important role in pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA). The aims of this study were to monitor IL-4 and IL-6 titres during methotrexate (MTX) therapy for RA. Materials and methods: Rheumatoid factor (RF), IL-4 and IL-6 were measured in 76 RA patients. RA patients were divided into methotrexate (MTX) and non-MTX groups by treatment regimen. Definition of concentration IL-4, IL-6 (pg/ml) is executed by means of commercial reactants of firm the Vector-best (Russia). Results: The patients accepting different doses of a MTX (7,5 and 10 mg a week), and non-MTX authentically didn't differ on the disease activity and on level IL-4 and IL-6 during the first visit and after 12 months. Authentic distinctions on level IL-4 and IL-6 at the first survey and after 12 months of reception of a MTX (7,5 and 10 mg a week) were not observed.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin-6, interleukin-4, methotrexate.

Ревматоидный артрит (РА) поражает 0,5-2% взрослого населения в работоспособном возрасте 35-55 лет и представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание человека [3].

За последние годы неоспоримо доказано, что изменить отдаленные исходы РА реально возможно только на самых ранних этапах заболевания [1].

В 2007 г. были опубликованы рекомендации EULAR по ведению больных ранним артритом [5]. Среди базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) метотрексат рассматривается как основной препарат и должен назначаться первым у больных с риском развития персистирующего заболевания. В настоящее время наиболее доказана эффективность комбинированной терапии с включением ГК и ингибиторов ФНО. Метотрексат при этом играет роль «якорного» препарата во всех успешных комбинациях.

Характерной особенностью ревматоидного артрита является дисбаланс между продукцией провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, γ-ИНФ) и противовоспа-

лительных (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.) цитокинов [2].

В работе S.Y.Kang и соавт. [6] титр ИЛ-6 во всех группах больных с РА (с метотрексатом и без БПВП) был больше при высокой активности, концентрация ИЛ-6 коррелировала с СОЭ ($r=0,22$; $p<0,05$) и СРБ ($r=0,54$; $p<0,05$). Наблюдалось значимое снижение уровня ИЛ-6 на фоне лечения.

По данным З.С. Топчиевой [4] при обследовании 70 больных с РА титр ИЛ-4 составлял $10,08 \pm 1,8$ пг/мл. По мере нарастания активности РА наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-4.

Актуальным вопросом является изучение изменений цитокинового профиля сыворотки крови на фоне терапии метотрексатом и оценка возможности использования динамики титра ИЛ-4 и ИЛ-6 для контроля её эффективности.

Цель исследования: изучить влияние метотрексата на концентрацию ИЛ-4 и ИЛ-6, и оценить возможности использования титра этих цитокинов для контроля результатов терапии и подбора индивидуальной эффек-