

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 БЕТА ПРИ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯХ

КУНДЕР Е.В. *, ЛИТВЯКОВ А.М. *, ЯНЧЕНКО В.В.***,
ГЕНЕРАЛОВ И.И.** , ВОЛКОВА М.В.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»*

**кафедра госпитальной терапии,*

***кафедра клинической микробиологии*

****кафедра аллергологии и клинической иммунологии*

Резюме. В статье изложены результаты исследования содержания интерлейкина 1 β в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов со спондилоартропатиями (псориатическим артритом, реактивными урогенными артритами, анкилозирующим спондилитом). Не установлено достоверных различий в сывороточных концентрациях интерлейкина 1 бета у пациентов со спондилоартропатиями и у здоровых лиц. Обнаружено превышение количества интерлейкина 1 бета в синовиальной жидкости по сравнению с его количеством в сыворотке крови у некоторых больных псориатическим артритом и реактивными урогенными артритами. Результаты позволяют сделать заключение о малой информативности использования определения интерлейкина 1 β в качестве диагностического критерия при данной патологии. Выявлены корреляции между содержанием интерлейкина 1 β и некоторыми клиническими, а также лабораторными признаками изучаемых заболеваний, позволяющие говорить об определенной патогенетической роли данного цитокина при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите и реактивных артритах.

Ключевые слова: *интерлейкин 1 β , спондилоартропатии, сыворотка крови, синовиальная жидкость.*

Abstract : The results of serum and synovial fluid assessment of interleukin 1 β in patients with spondyloarthropathies (psoriatic arthritis, reactive arthritis and ankylosing spondylitis) are summarized in this article. The levels of interleukin 1 β in patients and health person's sera were comparable. We revealed the high level of interleukin 1 beta in synovial fluid in some patients with psoriatic arthritis and reactive arthritis. We conclude that assessment of serum interleukin 1 beta level is of minor diagnostic significance. Nevertheless, we revealed some correlations between interleukin 1 beta serum level and several clinical and laboratory findings of spondyloarthropathies that may confirm the definite pathogenetic role of this cytokine in psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and reactive arthritis.

Key words: *interleukin 1 β , spondyloarthropathies, serum, synovial fluid.*

Адрес для корреспонденции: Республика
Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,
27, Витебский государственный
медицинский университет,

Интерлейкин 1 бета (IL-1 β) относится к провоспалительным цитокинами и участвует практически во всех этапах иммунного ответа. Он активирует антигенпредставляющие клетки и CD4 лимфоциты, влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Главными продуцентами IL-1 β в организме человека являются моноциты, а также активированные макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные, гладкомышечные клетки, фибробласты, Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры. Под действием IL-1 β происходит пролиферация эпителиальных клеток тимуса и усиливается синтез тимических гормонов. IL-1 β синтезируется в форме предшественника, длиной 269 аминокислот. Предшественник IL-1 β не обладает биологической активностью, а становится активным в форме белка длиной 153 аминокислоты. Ингибиторами продукции IL-1 являются IL-4, IL-10, IL-12 [6].

Одним из важнейших биологических эффектов IL-1 β , имеющим значение для заболеваний костно-суставной системы, является его способность подавлять синтез остеопротегерина остеобластами и стромальными костными клетками, тем самым стимулируя образование остеокластов и вызывая резорбцию костной ткани [7].

Существуют разноречивые мнения о содержании IL-1 β в сыворотке крови и суставных тканях при спондилоартропатиях. Ряд исследователей утверждает, что экспрессия этого цитокина в синовиальной мембране при псориатическом артрите такая же высокая, как при ревматоидном артрите [5]. Установлено, что уровень IL-1 β в синовиальной жидкости больных псориатическим артритом с поздним началом заболевания (после 60 лет) выше, чем при развитии болезни в молодом возрасте (до 60 лет). Причем авторы указывают, что у пациентов с поздним началом псориатического артрита заболевание протекает тяжелее, а высокое содержание IL-1 β в непосредственном очаге воспаления ассоциируется с числом воспаленных суставов, скоростью эрозивного процесса, показателями активности воспаления (в частности, СОЭ) [3]. При исследовании уровня продукции IL-1 β мононуклеарными клетками периферической крови при анкилозирующем спондилите оказалось, что у пациентов с высокими значениями индекса BASDAI, используемого для оценки активности заболевания, содержание данного цитокина выше, чем у пациентов с минимальной активностью, что позволило сделать вывод о непосредственном участии IL-1 β в развитии воспаления при анкилозирующем спондилите [4]. Однако авторы другого исследования, посвященного изучению содержания IL-1 β при спондилоартропатиях установили, что при этой патологии содержание IL-1 β в сыворотке крови не отличалось от значений в группе здоровых лиц. Исследователи указывают в то же время, что нормальные или умеренно повышенные уровни IL-1 β в сыворотке крови не исключают локальной роли данного цитокина в воспалительном процессе в суставах или других очагах патологического процесса, в частности, в коже при псориатическом артрите [10].

Целью нашего исследования было изучение содержания IL-1 β в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с различными

спондилоартропатиями.

Методы

Рандомизированным методом отобрано и обследовано 70 пациентов со спондилоартропатиями (27 больных псориатическим артритом (ПА), 24 – реактивными урогенными артритами (РеА), 19 – анкилозирующим спондилитом (АС)). Принадлежность заболеваний к группе спондилоартропатий устанавливалась в соответствии с общими классификационными критериями спондилоартропатий Amor V. et al. [2]. Из всех обследованных лиц мужчин было 48 (68%), женщин – 22 (32%). Средний возраст всех пациентов составил $39,7 \pm 1,5$ лет.

Диагноз ПА выставлялся согласно критериям Mathies [9], а также согласно диагностическим критериям и критериям исключения ПА Института ревматологии РАМН (1989) [1]. Больные ПА были представлены 17 женщинами (62%) и 10 мужчинами (38%). Средний возраст в данной группе составил $46,6 \pm 2,2$ лет. Длительность кожного синдрома в данной группе равнялась $16,4 \pm 1,2$ года, суставного синдрома – $8,14 \pm 0,9$ лет. У 19 пациентов (70%) имелась псориатическая ониходистрофия, длительность поражения ногтей составила $6,63 \pm 1,3$ года. У всех пациентов производился подсчет индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) и индекса тяжести поражения ногтей (ИТПН). Распространенный характер кожного псориаза имели 9 пациентов (33%), ограниченный – 13 (48%). Эритродермический псориаз установлен у 5 больных (18%), обыкновенный – у 8 (29%), обыкновенный и интертригинозный – у 10 (37%). Стационарная стадия кожного синдрома была определена у 19 больных (70%), регрессирующая – у 4 (15%), стационарно-регрессирующая – у 4 (15%). Непрерывно рецидивирующее течение псориаза было характерно для 18 (66%), торпидное – для 9 пациентов (34%). Псориатический полиартрит установлен в 22 (81%) случаях, олигоартрит – в 5 (18%), сакроилеит – в 8 (29%), спондилит – у 21 (78%) пациента. Внутрисуставной остеолит выявлен у 4 больных (14%). Активность заболевания 1 степени определена у 9 больных (33%), 2 – у 12 (45%), 3 – у 6 человек (22%). Рентгенологическая 1 стадия установлена у 3 пациентов (11%), 2 – у 14 (52%), 3 – у 7 (27%) и 4 – у 3 человек (10%). Недостаточность функции суставов 1 степени выявлена у 17 (62%), 2 – у 10 пациентов (38%). Продолжительность лечения кожного псориаза у обследованных больных равнялась $12,74 \pm 2,1$ года, лечение суставного синдрома проводилось в среднем в течение $4,96 \pm 1,1$ года, причем базисные средства применялись только у 16 пациентов (59%), продолжительность базисной терапии составила в среднем $4,56 \pm 1,7$ года, в то время как длительность приема нестероидных противовоспалительных препаратов была равной $6,54 \pm 0,9$ года.

Группа больных РеА состояла из 19 мужчин (79%) и 5 женщин (21%). Средний возраст пациентов данной группы был равен $29,8 \pm 2,1$ лет. Длительность болезни в данной группе пациентов составила $2,88 \pm 1,1$ лет, а продолжительность лечения – $0,63 \pm 0,12$ лет. Наличие у больных триггерной урогенитальной инфекции было доказано двумя методами, один из которых –

полимеразная цепная реакция (ПЦР). У 16 больных выявлена изолированная хламидийная инфекция (*Chlamidia trachomatis*), у 2 – хламидийная и уреаплазменная инфекции, у 4 пациентов – хламидийная инфекция и трихомониаз, у 2 – уреаплазменная инфекция.

Диагноз АС верифицировался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г.[11] и критериями, предложенными Европейской группой по изучению спондилоартритов [8]. Все больные АС были представлены мужчинами (100%), средний возраст которых составил $42,73 \pm 2,3$ года. Длительность болезни в данной группе равнялась $10,55 \pm 1,67$ лет. Центральную форму заболевания имели 11 человек (57%), ризомелическую – 6 (31%), периферическую – 2 (12%). Активность 1 степени (по уровню скорости оседания эритроцитов) имели 3 пациента (15%), 2 – 13 (70%), 3 – 3 (15%). Все пациенты имели индекс BASDAI более 40, что соответствует высокой активности воспалительного процесса. Средняя величина BASDAI равнялась $63,1 \pm 1,3$. Рентгенологическая 2 стадия заболевания диагностирована у 6 больных (31%), 3 – у 5 (27%), 4 – у 8 (42%). Лечение пациентов проводилось в среднем в течение $6,25 \pm 1,7$ лет. Базисное лечение сульфасалазином получали 8 из 19 пациентов (42%), продолжительность базисного лечения составила в среднем $2,52 \pm 0,97$ года.

Контрольной группой послужили 30 здоровых лиц – доноров Витебской областной станции переливания крови, из которых мужчин было 21 (72%), женщин – 9 (28%). Средний возраст доноров составил $37,6 \pm 1,38$ лет.

Материалом для исследования явились образцы сыворотки крови больных и здоровых лиц, образцы синовиальной жидкости из коленных суставов больных с синовитами, в которых проводилось количественное определение интерлейкина 1 бета методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали тест-системы на основе моноклональных антител производства ООО «Цитокин» (Россия) согласно инструкции по применению набора.

Результаты и обсуждение

Сывороточная концентрация интерлейкина 1 бета у всех обследованных больных спондилоартропатиями достоверно не отличалась ($p > 0,05$) от содержания данного цитокина в сыворотке крови здоровых лиц и составила $118,8 \text{ пг/мл} \pm 23,48$; $n=70$ по сравнению с $90,06 \text{ пг/мл} \pm 17,78$; $n=30$. Содержание ИЛ-1 бета у больных ПА, АС и РеА также достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от контрольных значений и равнялось $135,3 \text{ пг/мл} \pm 38,04$; $n=27$, $104,4 \text{ пг/мл} \pm 49,4$; $n=19$, а также $108,5 \text{ пг/мл} \pm 39,7$; $n=24$ соответственно.

Проведен корреляционный анализ сывороточной концентрации интерлейкина 1 бета с клиническими и лабораторными проявлениями спондилоартропатий. Результаты исследования приведены в таблице.

Среднее значение ИЛ 1-бета в синовиальной жидкости от больных спондилоартропатиями составило $148,8 \text{ пк/мл} \pm 73,37$; $n=6$, в то время как средний уровень данного цитокина в сыворотке крови больных с синовитами, у которых проводилась оценка содержания ИЛ 1-бета в синовиальной жидкости был равен $135,1 \text{ пк/мл} \pm 53,2$; $n=6$. Различие данных величин было статистически

недостоверным. Корреляции между уровнями ИЛ-1-бета в сыворотке крови и синовиальной жидкости выявлено не было.

Отсутствие достоверных различий содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови обследованных пациентов и здоровых лиц, а также среди различных групп пациентов со спондилоартропатиями указывает на низкую информативность использования определения ИЛ-1 β в качестве диагностического критерия при данной патологии.

Однако необходимо учитывать, что содержание многих цитокинов, в том числе и ИЛ-1 β в системной циркуляции непостоянно и не отражает динамики цитокинового ответа в непосредственных очагах воспалительного процесса. В связи с этим более значимо определение содержания цитокинов в секретах, биологических жидкостях, биоптатах. Несмотря на отсутствие в нашем исследовании достоверных различий между содержанием ИЛ-1 β в сыворотке крови и синовиальной жидкости у одних и тех же больных, у некоторых пациентов (в частности с РеА) уровень данного цитокина превышал сывороточные значения в 3 и более раз, что подтверждает повышенную экспрессию ИЛ-1 β в непосредственном очаге воспаления в суставе.

Таблица

Результаты корреляционного анализа уровней ИЛ-1 бета и клинико-лабораторных проявлений спондилоартропатий

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции		
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p	Число наблюдений, n
Результаты корреляционного анализа при псориатическом артрите			
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и PASI	0,84	0,0007	12
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и количество Т-лимфоцитов	0,59	0,0436	12
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и количество Т-хелперов	0,5	0,001	12
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и рентгенологическая стадия артрита	0,47	0,037	20
Результаты корреляционного анализа при анкилозирующем спондилите			
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и количество Т-супрессоров	-0,89	0,0187	6
Результаты корреляционного анализа при реактивных артритах			
Уровень ИЛ-1 бета в сыворотке крови и степень функциональной недостаточности суставов	-0,87	0,0001	24

Кроме того, определение концентрации в сыворотке или в синовиальной жидкости при спондилоартропатиях лишь одного цитокина не позволяет сделать заключение о состоянии цитокинового статуса в целом. При данной патологии наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и,

оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах этих заболеваний.

Тем не менее, учитывая достоверные корреляции содержания IL-1 β и некоторых клинических, а также лабораторных признаков изучаемых заболеваний, можно говорить об определенной патогенетической роли данного цитокина при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите и реактивных артритах. Корреляция уровня IL-1 β и величины индекса PASI подтверждает гиперэкспрессию данного цитокина в очагах кожного псориаза, а ассоциация с рентгенологической стадией артрита подтверждает участие IL-1 β в деструктивных процессах в суставах. Отрицательная корреляция IL-1 β с функциональной недостаточностью суставов при реактивных артритах можно объяснить большей экспрессии изучаемого цитокина на ранних стадиях артрита. Корреляция IL-1 β с показателями иммунограммы (количеством Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров) свидетельствует о взаимосвязи иммунопатологических нарушений и экспрессии провоспалительных цитокинов при спондилоартропатиях.

Выводы

1. Сывороточные концентрации IL-1 β у обследованных больных спондилоартропатиями и у здоровых лиц достоверно ($p>0,05$) не различаются ($118,8 \text{ пг/мл} \pm 23,48$; $n=70$ по сравнению с $90,06 \text{ пг/мл} \pm 17,78$; $n=30$), что свидетельствует о низкой информативности использования определения IL-1 β в качестве диагностического критерия спондилоартропатий.

2. Сывороточное содержание IL-1 β коррелирует с клиническим и лабораторными признаками изучаемых заболеваний, что подтверждает роль этого цитокина в патогенезе спондилоартропатий.

3. Повышенное содержание IL-1 β в синовиальной жидкости по сравнению с сывороткой крови доказывает гиперэкспрессию данного цитокина в непосредственных очагах воспаления и является маркером прогрессии деструктивных процессов в суставах.

Литература

1. Агабабова, Э.Р. Разработка и апробация диагностических критериев псориатического артрита / Э.Р. Агабабова, В.В. Бадюкин, Ш. Эрдес // Тер. архив. – 1989. - № 12. – С. 117-121.

2. Amor, B. Les criteries de spondyloarthropathies de classification et/ou daide au diagnostic? / B. Amor, M. Dougados, V. Listrat // Rev. Rheumatol. - 1995. - Vol. 62. - P. 11-16.

3. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease / L. Punzi [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59, № 3. – P. 235-239.

4. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives / C. T. Chou [et al.] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38, № 1. – P. 190-195.

5. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic

arthritis: implications for treatment / A.W. van Kuijk [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, № 12. – P. 1551-1557.

6. Dinarello, C. Role of pro- and antiinflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings / C. Dinarello // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 91-103.

7. Dinarello, C.A. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 antagonist / C.A. Dinarello // Rev. Immunol. – 1998. - Vol. 16, № 5-6. – P. 457-499.

8. Dougados. M. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy / M. Dougados, S. van der Linder, R. Juhlin // Arthritis Rheum. - 1991. - Vol. 34. - P. 1218-1227.

9. Mathies, H. Psoriatic arthritis / H. Mathies // Acta Med. Austriaca. – 1974. – Vol. 1. - P. 3-12.

10. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies / E. Toussirot [et al.] // Rheumatol. Int. – 1994. – Vol. 13, № 5. – P. 175-180.

11. van der Linder, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis / S. van der Linder, H.A. Valenburg, A. Cats // Arthritis Rheum. - 1984. - Vol. 27. - P. 361.