

Патогенетическая Значимость Нарушения Баланса Цитокинов В Изучении Особенности Развития И Течения Недифференцированного Артрита На Этапах Развития Ревматоидного Артрита

Шодикулова Г. З., Бабамурадова З. Б., Искандарова Ф. И.

Аннотация

На сегодняшний день ревматоидный артрит (РА) - одно из самых распространенных хронических ревматологических заболеваний в мире. РА взаимодействуя с факторами внешней среды и генетической предрасположенностью, проходит несколько стадий эволюции — доклиническую и клиническую, завершающиеся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего (НДА), а затем развернутого РА. В настоящее время важная роль в патогенезе РА отводится нарушению баланса уровней провоспалительных цитокинов. Целью нашего исследования являлась оценка значимости уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α) при раннем РА (НДА) и развернутом РА. Было обследовано 103 пациента (больные РА-53 и больные НДА-50). Обследование больных включало оценку клинических и лабораторных параметров, таких как: оценка активности заболевания по индексу DAS 28, уровни СОЭ, СРБ, IgM РФ, АЦЦП и исследование цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-17 и TNF- α). Показано, что при РА была выявлена положительная корреляция сывороточных уровней цитокинов IL-1 β , IL-6 с индексом DAS 28, а также отмечена корреляция IL-1 β , IL-6, TNF- α с уровнем IgM РФ и IL-1 β с уровнем АЦЦП. Так же, в данной группе наблюдалась корреляция между IL-1 β , IL-6, TNF- α и суровнем СРБ. Но не наблюдалась корреляция между уровнем цитокина IL-17 и клинико-лабораторными показателями. При НДА была отмечена положительная корреляция между IL-1 β , IL-6, IL-17 и IgM РФ; IL-1 β , IL-6 с АЦЦП. Не была отмечена корреляция между TNF- α и с клинико-лабораторными показателями. Также, при НДА не наблюдалась корреляция цитокинов с индексом DAS 28 и уровнем СРБ. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствует о связи провоспалительных цитокинов между клинико-лабораторными показателями, играющими фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА и НДА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, недифференцированный артрит, провоспалительные цитокины.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [7]. Социальная значимость РА для здравоохранения в целом определяется его высокой распространенностью среди людей трудоспособного возраста, сложностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным прогнозом жизни.

В последние годы было убедительно показано, что единственным реальным способом остановки неуклонного прогрессирования болезни является максимально ранняя и своевременная диагностика заболевания.

В мире понятие раннего артрита (как собирательного понятия, включающего в себя подозрительные случаи развития хронического воспалительного ревматического заболевания, прежде всего РА) принято считать важнейшим периодом заболевания, во многом определяющим дальнейшую судьбу больного. Существует несколько моделей развития РА [5], которые во многом помогают понять закономерности развития данного заболевания, объяснить сложность диагностики и обосновать возможности их преодоления.

Они предполагают, что иммунопатологические механизмы РА могут постепенно включаться [12] и что болезнь, развивающаяся у конкретного человека под влиянием генетических (например, наличие общего эпитопа), внешних (курение и т. д.), иммунологических факторов (например, появление цитруллинированных пептидов и белков), проходит потенциально обратимую стадию "неспецифических" симптомов, так называемого недифференцированного артрита (НДА) [8, 12], когда еще не сформировалась хронический деструктивный (ревматоидный?) полиартрит.

Этим объясняется возможность дебюта болезни как типичной, так и атипичной (в форме НДА), а также формирование клинической гетерогенности. По мнению А. Н. vander Helm-vanMil и соавт. [11] большинство пациентов в дебюте болезни проходят стадию НДА. Вот почему ранняя диагностика РА считается сложной задачей по объективным причинам.

Важной особенностью иммунопатологического процесса при РА является дефект В-клеточной толерантности, сопровождающийся с выработкой аутоантител, и антиген-специфическая активация CD4+ Т-лимфоцитов по Th1 типу с преимуществом в синтезе провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [2, 10].

Провоспалительные цитокины способствуют возникновению местных провоспалительных эффектов, приводят к активации эндотелия и накоплению лейкоцитов в суставной щели, секреции протеаз и матриксных металлопротеиназ; приводят к разрушению кости и образованию паннуса; участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний и системных проявлений при РА[9].

Эти факты свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения цитокинового профиля на разных стадиях заболевания.

Цель исследования. Оценка значимости уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL -6, IL-17 и TNF- α) в изучении особенностей развития и течения НДА и РА.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 103 пациента, из них 53 пациента с РА и 50 с НДА. Группу сравнения составили 20 здоровых донора, сопоставимые по полу и возрасту с обследованными больными. Отбор больных была осуществлена по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.) [1]. Все клинические исследования проведены за период 2022-2023 гг. в отделение Кардиоревматологии на базе Самаркандского городского медицинского объединения и в отделение Ревматологии многопрофильной клиники №1 Самаркандского государственного медицинского университета.

Согласно поставленным целям и задачам, проведено проспективное исследование больных с РА и НДА. Производили выкопировку с истории болезни и амбулаторных карт больных, собирали анамнез больных.

Для проведения настоящей работы использован комплексный подход, включающий клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

Для оценки активности заболевания нами была использована комбинированный индекс Diseases active score по 28 суставам (DAS 28) [8].

Определение уровня СОЭ проводился стандартным международным методом Вестергрена (норма ≤ 20 мм/час). Для проведения сывороточной концентрации IgM ревматоидного фактора (IgM РФ) и С реактивного белка (СРБ) использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате MR-96A Mindray (Китай), верхняя граница нормы для РФ — 15 МЕ/мл и нормальным уровнем СРБ в сыворотке крови считали значение ≤ 5 мг/л.

Методом ИФА также пользовались для обнаружения антител к циклическому цитруллинизированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови, и был обнаружен с помощью аппарата ELISA PKLPPC 142. У здоровых людей средняя концентрация АЦЦП по данным производителя составляла 5 Ед/мл.

Концентрации цитокинов в сыворотке крови: интерлейкин 1 β (IL-1 β), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 17 (IL-17) и фактора некроза опухоли α (TNF- α) определяли с помощью системного анализатора Bio-Plex array system (БИО-РАД, США) с использованием мультиплексной технологии xMAP. При исследовании 20 здоровых доноров верхняя граница нормы (в пг/мл) составляет: IL-1 β – 4,05; IL 6 - 7,65; IL 17 - 21,96; TNF- α - 38,4.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных НДА и РА.

Параметры	Недифференцированный артрит	Ревматоидный артрит
Средний возраст, годы	51 \pm 17,14	54,85 \pm 14,12
Длительность заболевания, годы	2,35 \pm 1,51	7,45 \pm 7,51
DAS 28, баллы	4,5 \pm 1,3	4,2 \pm 1,0
СОЭ, мм/час	41 \pm 16,5	38 \pm 12,5
СРБ, мг/л	14 \pm 12,9	21,0 \pm 16,4
IgM РФ, МЕ/мл	68,9 \pm 54,0	91,8 \pm 75,9
АЦЦП, Ед/л	31,6 \pm 12,9	39,5 \pm 14,7

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовали статистические пакеты IBM SPSS Statistics 22, Microsoft Excel 2010. Рассчитывали числовые характеристики вариационного ряда.

Расчеты основывали на фундаментальных и современных подходах к медицинской статистической обработке данных и их анализе.

Оценка достоверность различий величин (p) основывалась при нормальности распределения на расчёте параметрических критериев (t-критерии Стьюдента, Фишера), при ненормальности распределения – непараметрических (Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона, Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение.

В ходе нашего исследования была обнаружена повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL -6, IL-17 и TNF- α . У больных с НДА мы наблюдали высокий уровень цитокинов Th17 (IL-17) по сравнению с группой больных с РА. Чтобы лучше понять роль различных классов цитокинов в патогенезе НДА, необходимо изучить большие когорты пациентов НДА, а также "доклинические" образцы соответствующего биоматериала.

Уровни исследуемых цитокинов у больных НДА и РА, а также у здоровых доноров представлены на рисунке №1.

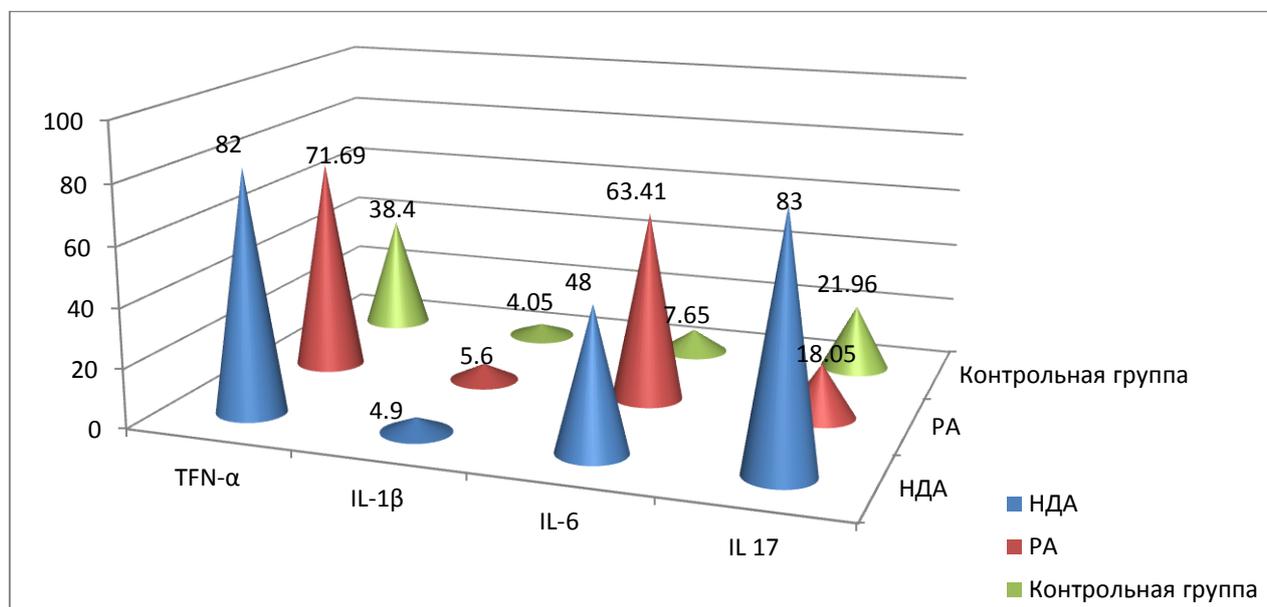


Рисунок 1. Концентрация уровней провоспалительных цитокинов в сыворотках обследуемых лиц, Me [25-й,75-й перцентили], пг/мл.

При РА была выявлена положительная корреляция сывороточных уровней провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 со степенью активности заболевания по индексу DAS28, а также отмечена корреляция IL-1β, IL-6, TNF-α с уровнем IgM РФ и IL-1β с уровнем АЦЦП. Так же, как видно из таблицы наблюдалась корреляция между IL-1β, IL-6, TNF-α и с уровнем СРБ (таблица 2). Но по нашим данным при РА не была отмечена корреляция между IL-17 и с клинико-лабораторными показателями.

Таблица 2. Связь уровня цитокинов с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности и с аутоантителами при РА.

Показатели	СРБ	DAS 28	IgM РФ	АЦЦП
TFN-α	0,43(p=0,008)	0,37(p=0,030)	0,63(p=0,001)	-
IL-1β	0,78(p=0,001)	-	0,69(p=0,001)	0,44(p=0,008)
IL-6	0,66(p=0,001)	0,44(p=0,006)	0,52(p=0,003)	-

При НДА была отмечена положительная корреляция между IL-1β, IL-6, IL-17 и IgM РФ; IL-1β, IL-6 с АЦЦП. Не была отмечена корреляция между TNF-α и с клинико-лабораторными показателями (табл. 3). Также, при НДА не наблюдалась корреляция цитокинов с индексом DAS28 и уровнем СРБ.

Таблица 3. Связь уровня цитокинов с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности и с аутоантителами при НДА.

Показатели	IgM РФ	АЦЦП
TFN-α	-	-
IL-1β	0,56(p=0,001)	0,38(p=0,022)
IL-6	0,49(p=0,002)	0,35(p=0,040)
IL 17	0,46(p=0,004)	-

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о связи провоспалительных цитокинов между клинико-лабораторными показателями играющими фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА и НДА. В заключение нашего исследования можно считать, что исходные уровни провоспалительных цитокинов могут быть использованы в качестве лабораторно-иммунологических показателей, позволяющих своевременно прогнозировать развитие и течение заболевания.

Список литературы.

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580—8.
2. Бабамурадова З.Б., Шодиккулова Г.З. «Особенности диагностики и лечения суставного синдрома при недифференцированной дисплазии соединительной ткани». *Американский журнал медицины и медицинских наук* 10.4 (2020): 192-196.
3. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Ревматоидный артрит. В кн. Российские клинические рекомендации. *Ревматология /Под ред. Е.Л.Насонова, 2020, с.17*
4. Shodikulova G. Z., Mirzaev O. V., Babamuradova Z. B. Prevalence of clinical options of undifferentiated connective tissue dysplasia in uzbek population //European Research: innovation in science, education and technology. – 2020. – С. 90-92.
5. Зикрияевна С.Г., Санатович Т.Е., Бахтияровна Б.З. Клинико-биохимические особенности у больных недифференцированной дисплазией соединительной ткани //Европейское научное обозрение. – 2016. – №. 1-2. – С. 129-131.
6. Obidovna D. Z., Sulaymonovich D. S. Physical activity and its impact on human health and longevity //Достижения науки и образования. – 2022. – №. 2 (82). – С. 120-126.
7. Obidovna D. Z., Sulaymonovich D. S. The concept of" healthy lifestyle //in psychological research. *ResearchJet Journal of Analysis and Inventions*. – 2022. – Т. 3. – №. 06. – С. 53-64.
8. Тиллоева Ш. Ш., Давлатов С. С. Эффективность и переносимость локсидола в лечение ревматоидного артрита у пациентов старших возрастных групп //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – С. 432-436.
9. Oripov F. et al. Development Of Immune Structures Of The Leaning Intestine Of Rabbits In Early Postnatal Ontogenesis //International Journal of Pharmaceutical Research (09752366). – 2021. – Т. 13. – №. 1.
10. Obidovna D. Z., Sulaimonovich D. S. Influence of the Mode of Work and Recreation of the Student's Health //International journal of health systems and medical sciences. – 2023. – Т. 2. – №. 3. – С. 3-5.
11. Fayziev X. B. et al. Morphological aspects of the spleen of white mongrel rats after severe traumatic brain injury caused experimentally in the form of a road accident //International Journal of Pharmaceutical Research (09752366). – 2020. – Т. 12. – №. 3.