

# КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Соколова В.В., Лапин С.В., Москалев А.В., Мазуров В.И.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии № 1  
им. Э.Э. Эйхвальда

Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
Научно-методический центр по молекулярной медицине

**Резюме.** Раннему периоду ревматоидного артрита отводится решающая роль в развитии и прогрессировании иммунокомплексного воспаления. При этом ранняя диагностика РА позволяет назначить адекватное лечение и получить более значимый клинический эффект, а также улучшить прогноз данного заболевания.

Нами было обследовано 85 больных ранней формой РА с длительностью заболевания менее 1 года, а также 30 пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом. Контрольной группой явились 26 здоровых доноров, сравнимых по полу и возрасту. Наряду с общепринятым обследованием проводилось определение антифилагриновых антител (АФА), концентрации ряда основных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, а также TNF $\alpha$ , VEGF, IFN $\gamma$ , MCP-1. Контрольная группа включала 26 здоровых мужчин, средний возраст которых составил 29 $\pm$ 6 лет.

На ранней стадии РА ревматоидный фактор выявлялся у 44% пациентов, антифилагриновые антитела – у 62%, в то время как у пациентов с длительно текущим заболеванием эти показатели составили 88% и 57% соответственно. Более выраженная клинико-лабораторная активность отмечалась у больных ранним РА с наличием АФА.

Уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и хемокина MCP-1 были достоверно повышены у пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой, хотя у больных с развернутым РА содержание MCP-1 оказалось наиболее высокими. Также проводилось сопоставление параметров, характеризующих тяжесть течения ревматоидного артрита, и уровней сывороточных цитокинов.

Таким образом, выявленные данные могут свидетельствовать в пользу важной диагностической роли АФА на этапе раннего РА. Оценка параметров цитокинового звена иммунитета может быть использована в качестве дополнительного лабораторного, а также прогностического критериев ревматоидного артрита.

*Ключевые слова:* ранний ревматоидный артрит, диагностика, цитокины, антифилагриновые антитела, аутоантитела.

*Sokolova V.V., Lapin S.V., Moskalev A.V., Mazurov V.I.*

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

**Abstract.** Early events in rheumatoid arthritis (RA) play a main role in development and progression of immunocomplex-associated inflammation. Early diagnostics of RA allows adequate immunosuppressive medications to stop the disease progression, to obtain more significant clinical effect and improve prognosis of the disease. We examined 85 patients with early RA (less than 1 year from the onset of disease), as well as thirty

### **Адрес для переписки:**

Златогорская Светлана Львовна  
4430008, г. Самара, ул. Калинина, 32,  
ММУ ГКБ №2 им. Н.А. Семашко,  
лабораторное отделение.

Тел.: (846) 269-95-09 (раб.), 8-9277-30-49-00 (моб.).

E-mail: zlatogor@mail.ru

patients with long-lasting RA. Twenty-six age- and sex-matched healthy donors served as a control group. Standard clinical examination was performed. In all RA patients we measured concentrations of antifilagrine antibodies (AFA) including antikeratin antibodies, antiperinuclear factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide and serum levels of main cytokines, i.e., IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, as well as TNF $\alpha$ , VEGF, IFN $\gamma$ , MCP-1.

Rheumatoid factor (RF) was detectable in 44% patients with early RA, AFA, in 62% cases. These parameters in patients with long-lasting RA were 88% and 57% accordingly. Positive AFA were found in patients with higher expression of clinical and laboratory markers.

The levels of proinflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6 and chemokine MCP-1 were significantly elevated in patients with early and long-lasting RA in comparison with control group, but patients with long-lasting RA showed the highest MCP-1 levels. The associations between severity markers of RA and serum levels of cytokines were demonstrated.

Our data support important diagnostic role of AFA at the early stages of RA. Serum cytokine concentrations can be used as additional laboratory and prognostic criteria of RA. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 635-642)

За последние годы в развитых странах мира наблюдается существенный рост заболеваемости болезнями костно-мышечной системы. Особенно большое медицинское и социальное значение имеет ревматоидный артрит (РА) — одна из наиболее распространенных форм ревматической патологии (0,5-1,3% всего населения), часто развивающаяся у людей трудоспособного возраста, приводящая к быстрому формированию инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни больных [9, 16].

В настоящее время выделяется понятие раннего РА — условная клиничко-патогенетическая стадия болезни с длительностью активного синовита не более 1 года, характеризующаяся антиген-специфической активацией CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов при отсутствии ряда характерных морфологических черт этого заболевания, включая образование паннуса [2, 13, 14]. Раннему периоду ревматоидного артрита отводится решающая роль в развитии и прогрессировании воспаления [10]. При этом ранняя диагностика РА позволяет назначить адекватное лечение и получить более значимый клинический эффект, а также улучшить прогноз данного заболевания [12].

Вместе с тем, имеющиеся в настоящее время критерии РА не позволяют с высокой точностью установить диагноз раннего РА, что ставит вопрос о необходимости дальнейшего поиска дополнительных лабораторных и клинических критериев этого заболевания. Одним из основных методов объективизации клинических данных является серологическое обследование пациентов, которое позволяет обнаружить аутоантитела [5]. В настоящее время описано около 10 серологических маркеров ревматоидного артрита, время от времени при этом заболевании могут отмечаться до 100 разновидностей аутоантител. Уже более полувека в диагностике РА используется ревматоидный фактор (РФ). Несмотря на высокую клиническую информативность, РФ редко от-

мечается у пациентов с ранним РА и обладает сравнительно низкой специфичностью, по разным оценкам составляющей 75-90%. Сравнительно новой разновидностью аутоантител, обнаруженных при РА, являются семейство антифилаггриновые антитела (АФА), которые встречаются уже в дебюте заболевания и обладают более высокой специфичностью [4].

В то же время, цитокиновые медиаторы иммунной системы, такие как интерлейкины, хемокины и интерфероны, играют непосредственную роль в развитии иммунного воспаления. Важность этой роли подчеркивается высокой эффективностью биологических антицитокиновых препаратов, таких как антитела к фактору некроза опухоли (инфликсимаб), ингибиторы IL-1 и другие. Важность оценки синтеза цитокинов для диагностики и прогнозирования РА не определена и требует уточнения.

Целью нашего исследования явился поиск методов иммунологической диагностики и предикторов неблагоприятного клинического течения раннего ревматоидного артрита.

## Материалы и методы

Нами было обследовано 85 больных ранним РА, в том числе 56 женщин и 29 мужчин, в возрасте от 36 до 72 лет (в среднем 57,3 $\pm$ 1,6 года), с длительностью заболевания от 2 до 12 мес. (средняя длительность 9,7 $\pm$ 1,4 мес.), I-III степени активности заболевания, а также 30 пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом, сопоставимых по полу и возрасту. Контрольной группой явились 26 здоровых доноров, также сравнимых по полу и возрасту с пациентами основной группы и группы сравнения. Все пациенты находились на стационарном обследовании для верификации диагноза и подбора терапии. Диагноз устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов 1987 г. Всем пациентам проводилось общепринятое клиничко-лабораторное

и инструментальное обследование: сбор анамнеза заболевания, суставные индексы, визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), опросник состояния здоровья (HAQ) [11], суммарный индекс активности заболевания, включающий в себя определение суставного индекса Ричи, числа припухших и болезненных суставов, СОЭ (DAS 4), количественное определение СРБ, СОЭ по методу Westergren, рентгенография суставов с определением индекса Шарпа, оценивающего рентгенологическое прогрессирование суставной деструкции [15], ультразвуковое исследование суставов. Наряду с этим использовались иммунологические методы, включающие определение аутоантител, в том числе ревматоидного фактора (РФ) методом турбидиметрии, антикератиновых антител (АКА) и антиперинуклеарного фактора (АПФ) методом непрямой иммуофлюоресценции, антител к циклическому цитруллин – содержащему пептиду (АЦЦП) методом иммуоферментного анализа (Euroimmun, Германия). Больной считался серопозитивным по антифилагриновым антителам (АФА), если было выявлено любое из аутоантител этого семейства (АКА, АПФ или АЦЦП). Кроме того были определены уровни интерлейкинов в сыворотке крови (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), а также концентрации туморнекротизирующего фактора альфа (TNF $\alpha$ ), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), интерферона-гамма (IFN $\gamma$ ), макрофагального хемотаксического протеина-1 (MCP-1) методом иммуофлюоресцентного чипового анализа (Evidence, RANDOX, Великобритания).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием U-критерия Манна-

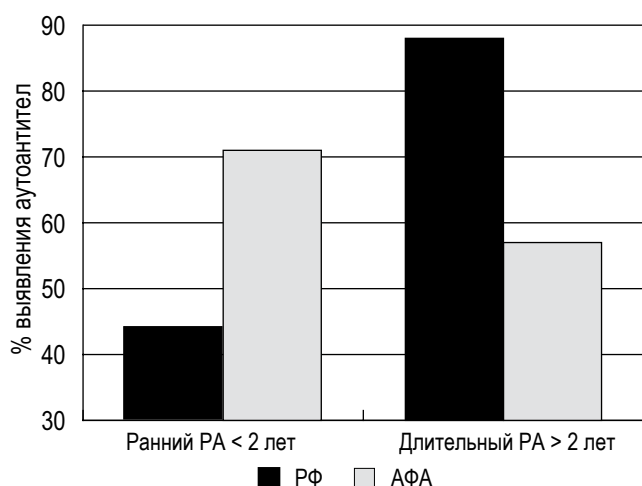


Рисунок 1. Встречаемость РФ и АФА у больных с разной длительностью ревматоидного артрита ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$  по сравнению с группой раннего РА)

Уитни, критерия  $\chi^2$ , корреляционного анализа по Спирмену.

## Результаты и обсуждение

Поражение суставов было выявлено у всех обследованных больных ревматоидным артритом. У больных ранним РА оно характеризовалось наличием олигоартрита крупных суставов (38% пациентов), симметричным артритом мелких суставов стоп (12% больных), симметричным артритом мелких суставов кистей (25% обследованных), утренней скованностью более 30 мин (30% пациентов). У больных длительно текущим РА в 100% случае имел место симметричный полиартрит. Приведенные данные позволяют считать, что ранний РА в большей степени характеризуется олигоартритом крупных суставов по сравнению с длительно текущим РА. Данные изменения не соответствуют общепринятым представлениям о том, что отличительной чертой суставного синдрома при РА является симметричный полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов кистей, стоп, ЛЗС и др [7]. Таким образом, клинические проявления ранней стадии заболевания не могут служить диагностическими критериями для верификации диагноза РА, что требует проведения дифференциальной диагностики со всей группой воспалительных заболеваний суставов, в которой, в свою очередь, иногда весьма трудно выделить такие нозологические формы, как реактивный артрит, спондилоартрит и др. Именно это положение послужило поводом к выделению такой группы воспалительных заболеваний суставов, как «недифференцированный артрит» [1].

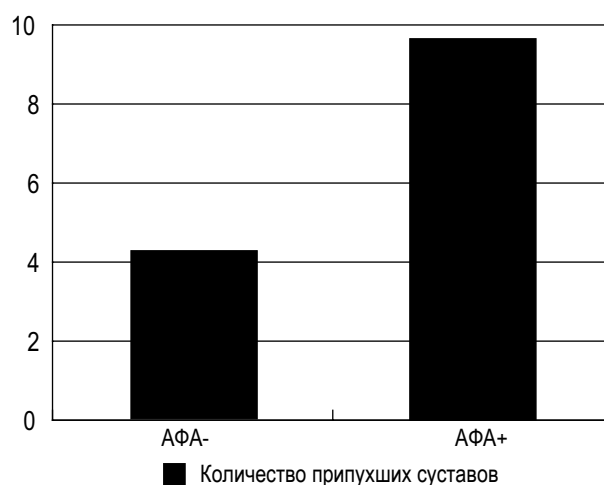
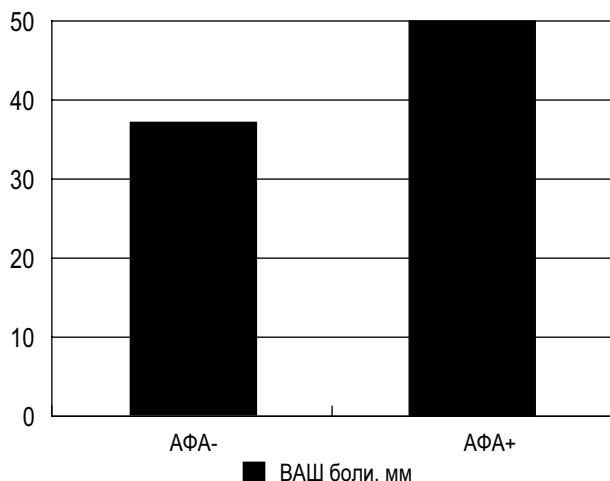


Рисунок 2. Показатели активности суставного синдрома у больных ранним РА в зависимости от серопозитивности по АФА ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ )



**Рисунок 3. Показатели болевого синдрома по ВАШ у больных ранним РА в зависимости от серопозитивности по АФА ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ )**

Учитывая приведенные данные, большинство исследователей считают необходимым проведение поиска новых иммунологических маркеров раннего ревматоидного артрита. Особое внимание ревматологов в последние годы привлекает семейство антифилагриновых антител [3, 4, 6]. Встречаемость различных антител, таких как РФ, АФА различается в зависимости от длительности течения ревматоидного артрита. Полученные нами данные о частоте обнаружения РФ и АФА в группе

из 85 больных РРА и 30 больных длительно текущим РА приведены на рисунке 1.

В обследованной нами группе пациентов РФ выявляется у 44% больных ранним РА. При этом АФА обнаруживаются значительно чаще – у 62% больных. С другой стороны, у пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом встречаемость РФ и АФА составляют соответственно 88% и 57%. В целом полученные нами результаты соответствуют представленным ранее данным отечественных авторов [4, 6]. Учитывая тот факт, что частота выявления АФА при РРА выше, чем ревматоидного фактора, можно рекомендовать определение антител из группы АФА в комплексе диагностических мероприятий при данном заболевании.

При проведении сравнительного исследования по установлению взаимосвязей между уровнями АФА и выраженностью суставного синдрома, оцениваемой с помощью индекса Ричи, ВАШ боли, НАQ, а также наличием системных проявлений, нам удалось выявить достоверно более высокие значения показателей, характеризующих тяжесть суставного синдрома, а также параметров ВАШ боли у больных РРА, серопозитивных по АФА. Эти данные приведены на рисунках 2 и 3. Полученные результаты совпадают с опубликованными ранее отечественными работами, авторам которых удалось показать, что в группе больных РА, серопози-

**ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОЭ И СРБ У БОЛЬНЫХ РАННИМ И ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Показатель	Норма	Контрольная группа	РРА	РА	P <sub>2-3</sub>	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0-50	3,9 $\pm$ 0,6	6,2 $\pm$ 2,5	14,5 $\pm$ 4,0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IL-2, пг/мл	0-12	4,2 $\pm$ 0,4	13,4 $\pm$ 3,6	14,5 $\pm$ 4,0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IL-4, пг/мл	0-50	6,2 $\pm$ 0,7	6,9 $\pm$ 2,1	6,9 $\pm$ 2,9	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IL-6, пг/мл	0-25	4,1 $\pm$ 0,5	38,6 $\pm$ 11,0	42,5 $\pm$ 10,1	< 0,01	< 0,001	> 0,05
IL-8, пг/мл	0-50	5,5 $\pm$ 0,7	25,7 $\pm$ 7,0	21,7 $\pm$ 3,0	< 0,001	< 0,001	> 0,05
IL-10, пг/мл	0-10	4,9 $\pm$ 0,6	8,7 $\pm$ 1,9	3,2 $\pm$ 0,9	> 0,05	< 0,001	< 0,01
VEGF, пг/мл	0-45	44,0 $\pm$ 4,5	258,2 $\pm$ 39,9	254,2 $\pm$ 24,9	< 0,001	< 0,001	> 0,05
IFN $\gamma$ , пг/мл	0-70	3,6 $\pm$ 0,8	18,3 $\pm$ 7,7	10,2 $\pm$ 3,0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TNF $\alpha$ , пг/мл	0-15	2,9 $\pm$ 0,6	37,7 $\pm$ 9,1	31,4 $\pm$ 7,5	< 0,001	< 0,001	> 0,05
MCP-1, пг/мл	0-150	23,0 $\pm$ 3,9	435,1 $\pm$ 38,9	517,8 $\pm$ 30,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001
СОЭ, мм/ч	0-15	н/д	34,2 $\pm$ 3,5	35,1 $\pm$ 4,0	н/д	н/д	> 0,05
СРБ, мг/л	0-5	н/д	53,0 $\pm$ 15,3	27,4 $\pm$ 5,5	н/д	н/д	> 0,05

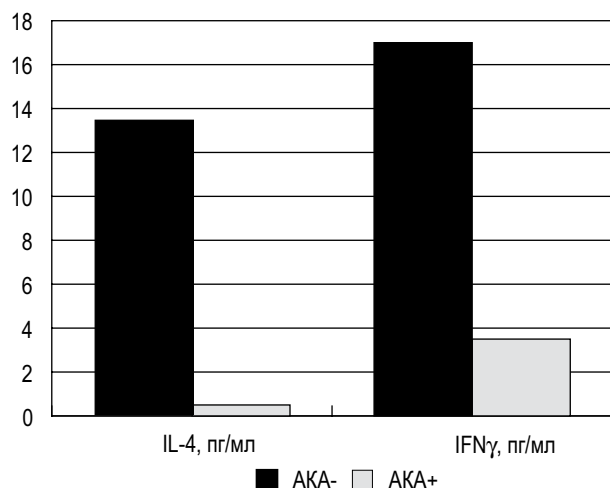


Рисунок 4. Показатели сывороточных цитокинов IL-4 и IFN $\gamma$  у больных длительно текущим РА, серопозитивных и серонегативных по АКА ( $p < 0,05$  по критерию Манна-Уиттти по сравнению с группой серонегативных больных)

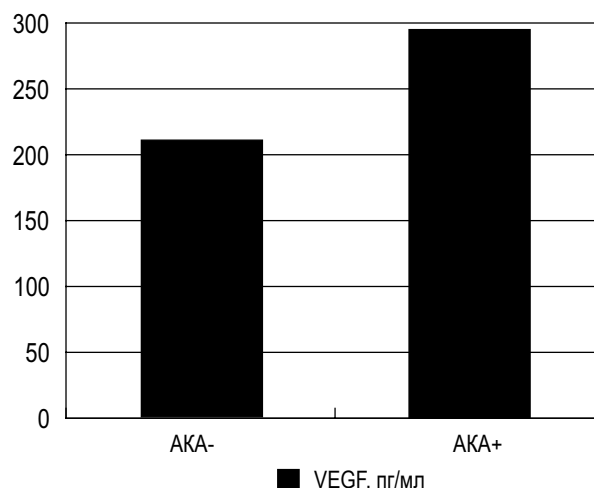


Рисунок 5. Уровень VEGF сыворотки у больных длительно текущим РА, серопозитивных и серонегативных по АКА ( $p < 0,05$  по критерию Манна-Уиттти по сравнению с группой серонегативных больных)

тивных по АФА, отмечаются более высокие значения параметров, характеризующих клинико-лабораторную активность заболевания [3, 6].

Нами было проведено определение уровней СРБ, СОЭ и ряда цитокинов в сыворотке крови в группах раннего и длительно текущего РА, а также группы контроля [8]. Полученные данные приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у больных ранним и длительно текущим РА отмечаются более высокие уровни таких провоспалительных цитокинов как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и хемокина MCP-1 по сравнению с группой контроля. Данный факт соответствует существующим представлениям о ведущей роли указанных цитокинов/хемокинов на этапе инициации

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОЭ И СРБ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АФА

Показатель	Норма	Контрольная группа	РРА АФА-	РРА АФА+	P
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0-50	3,9 $\pm$ 0,6	9,9 $\pm$ 2,0	15,5 $\pm$ 2,6	= 0,09
IL-2, пг/мл	0-12	4,2 $\pm$ 0,4	11,8 $\pm$ 1,5	15,2 $\pm$ 2,80	> 0,05
IL-4, пг/мл	0-50	6,2 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 1,1	7,4 $\pm$ 2,0	> 0,05
IL-6, пг/мл	0-25	4,1 $\pm$ 0,5	18,0 $\pm$ 2,3	47,6 $\pm$ 6,8	> 0,05
IL-8, пг/мл	0-50	5,5 $\pm$ 0,7	17,7 $\pm$ 1,1	23,1 $\pm$ 2,0	> 0,05
IL-10, пг/мл	0-10	4,9 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 6,9	3,2 $\pm$ 1,1	> 0,05
VEGF, пг/мл	0-45	44,0 $\pm$ 4,5	143,2 $\pm$ 10,1	277,9 $\pm$ 26,8	< 0,05*
IFN $\gamma$ , пг/мл	0-70	3,6 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 1,5	11,4 $\pm$ 2,0	> 0,05
TNF $\alpha$ , пг/мл	0-15	2,9 $\pm$ 0,6	11,7 $\pm$ 3,9	35,6 $\pm$ 9,2	> 0,05
MCP-1, пг/мл	0-150	23,0 $\pm$ 3,9	534,9 $\pm$ 22,1	514,2 $\pm$ 21,6	> 0,05
СОЭ, мм/ч	0-15	н/д	23,4 $\pm$ 1,6	37,6 $\pm$ 4,9	> 0,05
СРБ, мг/л	0-5	н/д	15,3 $\pm$ 2,0	29,9 $\pm$ 8,3	= 0,09

и прогрессирования иммуновоспалительного процесса при РА. Соответственно, можно говорить об уместности определения IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и хемокина MCP-1 в комплексе мер диагностики РРА (верификация системного воспаления) и оценке его активности, однако, они не могут быть использованы в целях проведения дифференциальной диагностики раннего РА и других артритов. Выявленное достоверное снижение содержания IL-10 у больных длительно текущим РА по-видимому отражает истощение гомеостатических механизмов, опосредующих регуляторный противовоспалительный потенциал, по мере прогрессирования РА.

Достоверное повышение содержания VEGF у больных ранним и длительно текущим РА соответствует имеющимся литературным данным, и отражает процессы невазуляризации синовиальной оболочки (формирование паннуса). Отсутствие достоверных различий по этому показателю между пациентами с ранним и длительно текущим РА указывает на запуск патологических процессов, опосредующих суставную деструкцию, уже на этапе инициации иммуновоспалительного процесса.

В связи с тем, что у больных РРА отсутствовали типичные клинические проявления заболевания, а также обращала на себя внимание недостаточная диагностическая значимость таких лабораторных показателей как РФ, СРБ, СОЭ, в качестве иммунологических маркеров раннего РА может быть рекомендовано определение группы антифилагриновых антител с целью проведения дифференциальной диагностики ревматоидного и «недифференцированного» артрита, поскольку данные антитела оказались более значимыми на ранней стадии РА (АФА встречаются приблизительно у 60% пациентов РРА).

Также нами было проведено сопоставление параметров, характеризующих тяжесть течения ревматоидного артрита, и показателей цитокинового звена системы иммунитета. У больных РРА была выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством болезненных суставов и уровнем IL-10 в сыворотке крови ( $r = 0,31$   $p < 0,05$ ). Известно, что при нарастании выраженности иммунопатологического процесса наблюдается повышение не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10. Приведенные данные могут объяснять то, что избыточная активность выше указанного показателя направлена на ограничение воспалительного

процесса. Содержание IL-8 в сыворотке крови больных ранним РА обратно коррелировало с числом болезненных суставов ( $r = -0,37$   $p < 0,05$ ). Возможно, это связано с тем, что данный цитокин преимущественно синтезируется внутрисуставно – в очаге иммуновоспалительного процесса. Количество припухших суставов у пациентов данной группы не обнаружило достоверных корреляционных взаимосвязей с сывороточными уровнями исследованных цитокинов. Наряду с этим удалось выявить отрицательную обратную взаимосвязь между содержанием IL-4 и СОЭ ( $r = -0,30$   $p = 0,05$ ), что может отражать противовоспалительное действие данного цитокина.

Интенсивность болевого синдрома, оцениваемая с помощью ВАШ, достоверно коррелировала с уровнем хемокина MCP-1 в сыворотке крови больных РРА ( $r = 0,33$   $p < 0,05$ ). Обнаруживалась тенденция к наличию взаимосвязи между параметрами ВАШ и содержанием VEGF ( $r = 0,28$   $p = 0,07$ ). Вместе с тем, у больных длительно текущим РА была определена прямая корреляционная зависимость между содержанием данного ростового фактора и степенью функциональной недостаточности суставов, оцениваемой с помощью индекса НАQ ( $r = 0,31$   $p < 0,05$ ). Известно, что особое значение в прогрессировании заболевания отводится инвазивному росту паннуса, что сопровождается процессами неоангиогенеза, в которых важная роль принадлежит VEGF.

В то же время, была обнаружена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем TNF $\alpha$  в сыворотке крови больных РРА и суммарным индексом активности заболевания DAS ( $r = 0,34$   $p < 0,05$ ), что соответствует представлениям о ведущей роли данного цитокина в поддержании иммуновоспалительного процесса при этом заболевании.

Интегральным показателем выраженности суставной деструкции у больных РА является индекс Шарпа. Нами была обнаружена достоверная корреляционная взаимосвязь между содержанием IFN $\gamma$  и вышеуказанным индексом ( $r = -0,31$   $p < 0,05$ ) и наряду с этим обратная зависимость с параметрами ВАШ боли ( $r = -0,31$   $p < 0,05$ ).

Также нами проводилась оценка цитокинового спектра у больных из групп ранним и длительно текущим РА в зависимости от содержания АФА. Было показано, что у больных РРА, серопозитивных по АФА, наблюдается достоверное повышение содержания VEGF в сыворотке крови в сравнении с серонегативными

пациентами, а также тенденция к повышению концентрации IL-1 $\beta$  и СРБ (табл. 2).

При рассмотрении цитокинового статуса в зависимости от присутствия конкретной разновидности АФА (АКА, АПФ, анти-ССР) были получены следующие данные. У больных РРА обнаруживалась тенденция к более высокому содержанию VEGF среди ССР-позитивных пациентов. В то же время, у больных длительно текущим ревматоидным артритом выявлено достоверное различие в содержании IL-4, VEGF и IFN $\gamma$  между АКА-позитивными и АКА-негативными группами больных. Полученные различия приведены на рисунках 4 и 5.

Сходные данные были получены при оценке выше указанных цитокинов у больных длительно текущим РА в зависимости от серопозитивности по АПФ.

Таким образом, выявленные особенности цитокинового спектра в зависимости от серологического статуса больных по АФА хорошо согласуются с полученными нами данными о наличии обратной корреляционной взаимосвязи между клиническими параметрами активности заболевания и содержанием IFN $\gamma$  и IL-4 в сыворотке крови больных РРА и известным неблагоприятным прогностическим значением АФА.

Полученные данные могут свидетельствовать в пользу важной диагностической роли АФА на этапе раннего ревматоидного артрита. Определение параметров цитокинового звена иммунитета, особенно IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IFN $\gamma$ , VEGF, хемокина MCP-1 может быть использовано в качестве дополнительных лабораторных, а также прогностических критериев ревматоидного артрита.

## Список литературы

1. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Бродецкая К.А., Насонов Е.Л. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите // *Терапевт. арх.* — 2004. — Т. 76, № 12. — С. 64-68.

2. Каратеев Д.Е., Раденска С.Г., Насонова В.А., Иванова М.М. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинкоморфологические сопоставления // *Терапевт. арх.* — 2003. — Т. 75, № 5. — С. 12-20.

3. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Иливанова Е.П., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при раннем ревмато-

идном артрите // *Медицинская иммунология.* — 2004. — Т. 6, № 1-2. — С. 57-66.

4. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Сравнительная характеристика специфических аутоантител при ревматоидном артрите // *Терапевт. арх.* — 2005. — Т. 77, № 12. — С. 53-59.

5. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний: Пособие для врачей. — СПб.: Человек, 2006. — 128 с.

6. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркерами агрессивного течения ревматоидного артрита // *Медицинская иммунология.* — 2003. — Т. 5, № 5-6. — С. 599-608.

7. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // *Терапевт. арх.* — 2004. — Т. 76, № 5. — С. 5-7.

8. Осипова О.Н., Москалев А.В., Потапова Л.А., Ляшенко О.В., Выборнова Н.Б., Эммануэль В.Л. Уровни цитокинов у обследуемых Северо-Западного региона // *Клин. лаб. диагностика.* — 2005. — № 9. — С. 40-41.

9. Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 american college of rheumatology criteria: a systematic review // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 36, N 3. — P. 182-188.

10. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis // *BMJ.* — 2006. — Vol. 332, N 7534. — P. 152-155.

11. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1980. — Vol. 23, N 2. — P. 137-145.

12. Makinen H., Kautiainen H., Hannonen P., Leirisalo-Repo M., Mottonen T., Laasonen L., Korpela M., Blafield H., Hakola M., Sokka T. Sustained remission and reduced radiographic progression with combination disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34, N 2. — P. 316-321.

13. Orozco C., Olsen N.J. Identification of patients with early rheumatoid arthritis: challenges and future directions // *Clin. Dev. Immunol.* — 2006. — Vol. 13, N 2-4. — P. 295-297.

14. Quinn M.A., Green M.J., Marzo-Ortega H., Proudman S., Karim Z., Wakefield R.J., Conaghan P.G., Emery P. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured mana-

gement protocol // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48, N 11. – P. 3039-3045.

15. Sharp J.T. Scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 1989. – Vol. 16, N 5. – P. 568-569.

16. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., Huhtala H., Karstila K., Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with

low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, N 9. – P. 1740-1746.

*поступила в редакцию 05.06.2007*

*отправлена на доработку 10.07.2007*

*принята к печати 22.10.2007*