



**НАО «Медицинский университет Астана»
Кафедра внутренних болезней с курсами
гастроэнтерологии, эндокринологии и
пульмонологии**

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Хощанов Ержан Ерланович

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Айнабекова Б.А.

Астана 2023

Ревматоидный артрит (РА) является одним из тяжелых иммуновоспалительных заболеваний суставов, распространенность которого составляет 0,5-2% среди взрослого трудоспособного населения. При этом РА встречается у женщин в 2-3 раза чаще, чем у мужчин*. В Республике Казахстан распространенность РА составляет 0,36–0,38% **.

Исследования, направленные на изучение содержания цитокинов у пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе и с РА, единичны.

Так, например, шведские исследователи отметили увеличение экспрессии интерлейкина 17, IL-6, IL-22, интерферона γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли (TNF- α) при РА***.

Кроме того, имеются единичные данные из Китая и Германии об увеличении содержания уровней интерферона гамма (IFN γ), фактора роста фибробластов 2 (FGF-2)****, макрофагального белка воспаления (MIP-1)***** у больных РА.

Однако, исследований по изучению содержания цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом в странах СНГ, в том числе и в Казахстане, нет.

Примечание: *Фоломеева О. М., Галушко Е. А., Эрдес Гу Ш. Ф.. "Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США" Научно-практическая ревматология, no. 4, 2008, pp. 4-13., **Argul Issilbayeva, Almagul Kushugulova, Assel Meiramova, Samat Kozhakhmetov, Zhanar Akhmetova, Madiyar Nurgaziyev, Laura Chulenbayeva, Dmitriy Babenko, Jeannette Kunz, Bayan Ainabekova. Epidemiological Trends of Rheumatoid Arthritis and PADI4, PTPN22, and HLA-DRB9 Genes Distribution in the Kazakhstan Population. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2021 Aug 20; 9(B):747-757 , ***Stadhouders R, Lubberts E, Hendriks RW. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. J Autoimmun. 2018 Feb;87:1-15. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.007. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29275836,

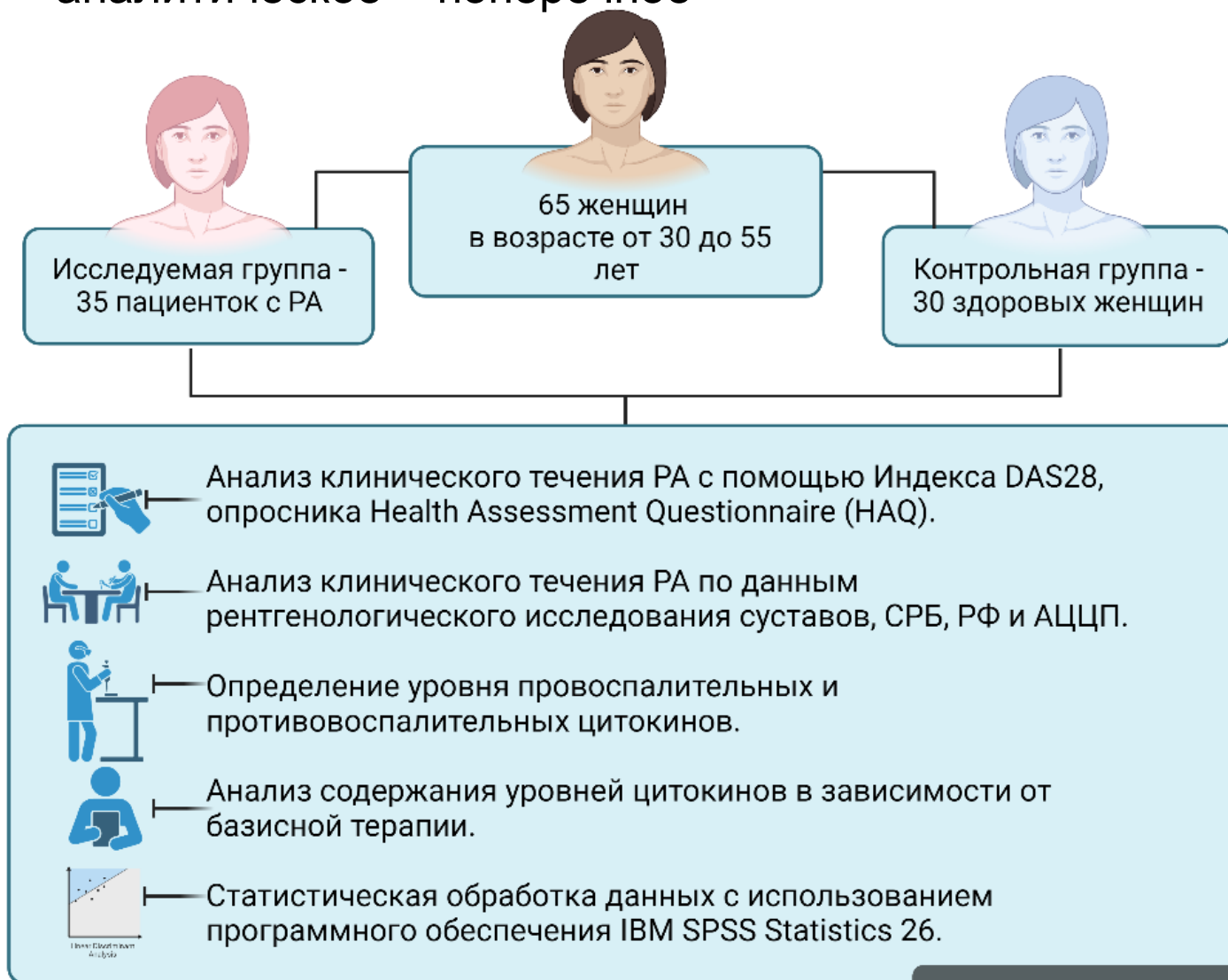


**Цель
исследования**

**Изучить клинико – иммунологические
особенности течения ревматоидного артрита
у женщин.**

Дизайн исследования

Обсервационное – аналитическое – поперечное





Проведение мультиплексного анализа методом Luminex xMAP

Сравнительный анализ исследуемой и контрольной групп по возрасту и социальному статусу

Me возраста женщин основной группы составила 46 лет (Q1-Q3: 35-49),

Me возраста в контрольной группе – 37,5 лет (Q1-Q3: 34-46,25), ($p = 0,101$).

Признак	Основная N=35		Контрольная N=30		Уровень значимости
	n/%	95% ДИ	n/%	95% ДИ	
Семейное положение (замужем)	26/74,3	57,9-85,8	16/53,3	36,1-69,8	$\chi^2=3,462$ df=1 $p=0,063$
Наличие образования	19/54,3	38,1-69,5	26/86,7	70,3-94,7	$\chi^2=7,829$ df=1 $p=0,005^*$
Трудоустройство	20/51,1	40,9-72,0	28/93,3	78,7-98,2	$\chi^2=10,786$ df=1 $p=0,001^*$
Профессиональная вредность	5/14,3	6,3-29,4	11/36,7	21,9-54,5	$\chi^2=4,293$ df=1 $p=0,038^*$
Условия проживания (частный дом)	12/34,3	20,8-50,9	4/13,3	5,3-29,7	$\chi^2=16,754$ df=1 $p=0,00004^*$
* – статистически значимый результат					

Сравнение объективных данных исследуемой и контрольной групп исследования

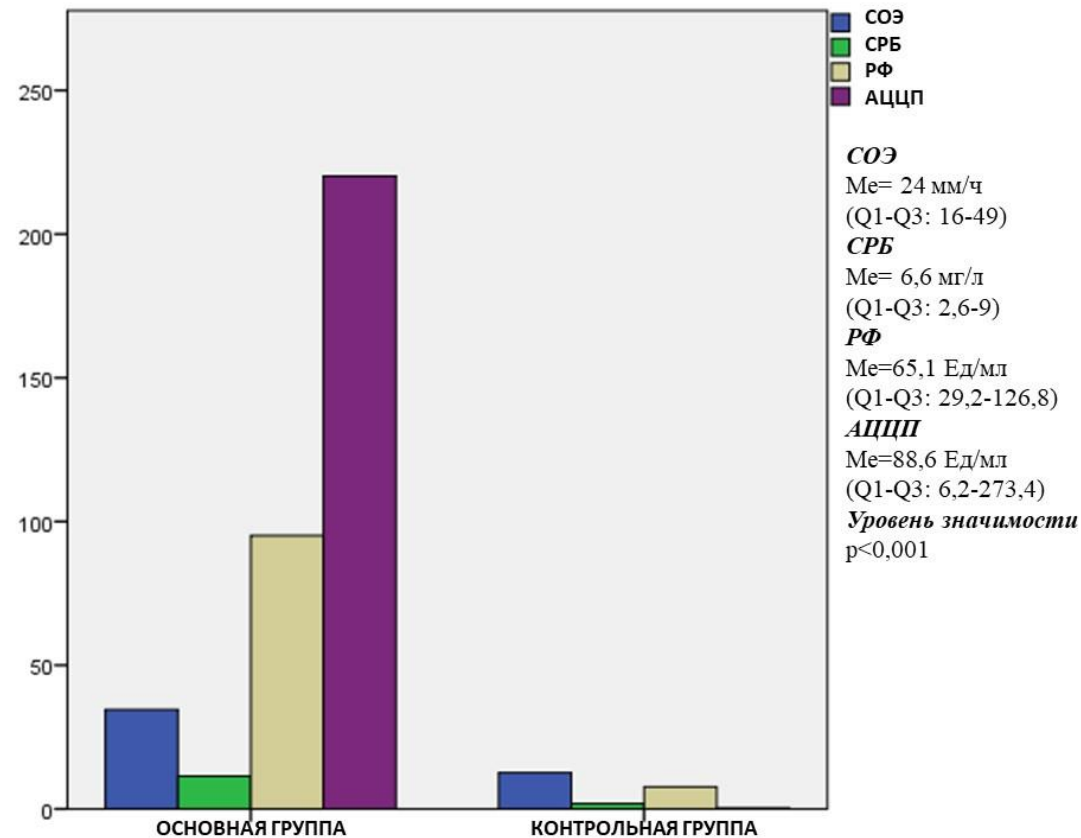
Признак	Основная N=35		Контрольная N=30		Уровень значимости
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Вес, кг	65,02	55,0-76,0	68,22	57,2-74	p=0,58
Рост, см	158	155-165	162,75	155,75-164,38	p=0,339
ИМТ, кг/м ²	24,4	21,5-28,5	25,3	22,4-28,2	p=0,355
Температура тела, °C	36,3	36,1-36,5	36,4	36,3-36,53	p=0,076
САД, мм.рт.ст.	117	110-127	114	107,5-125,75	p=0,514
ДАД, мм.рт.ст.	74	70-80	69	63-76,5	U=356,5 Z=-2.221 p=0,026*
ЧСС, уд/мин	76	67-84	69,5	63,75-76	p=0,060
ЧДД, вдохов/мин	18	16-18	16	16-18	p=0,297
* – статистически значимый результат					

Анализ клинического течения заболевания в основной группе исследования

Me возраста дебюта РА = 31 год (Q1-Q3: 25-42),

Me длительности от клинического манифеста до постановки диагноза – 5 месяцев (Q1-Q3: 3-12),

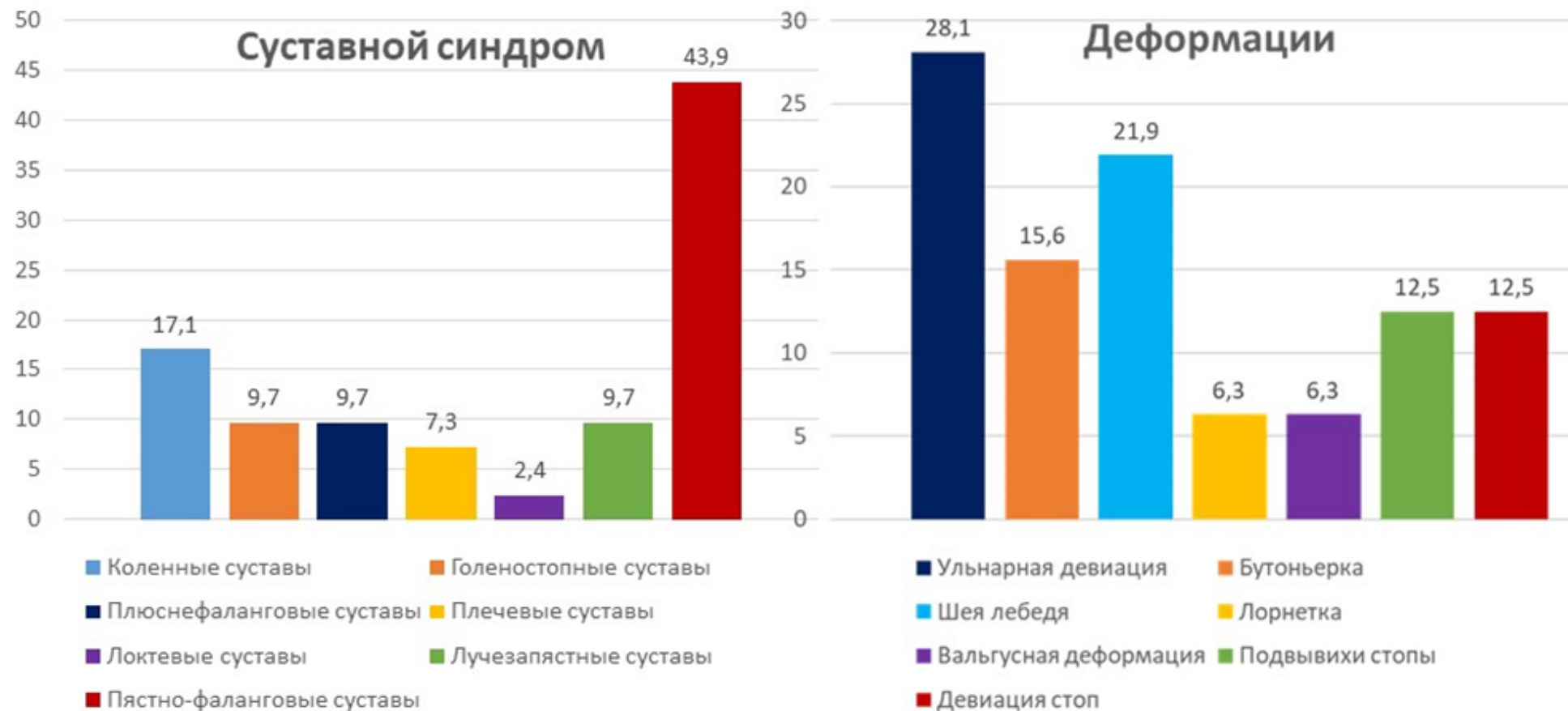
Me длительности РА на момент включения в исследование – 6 лет (Q1-Q3: 3-14).



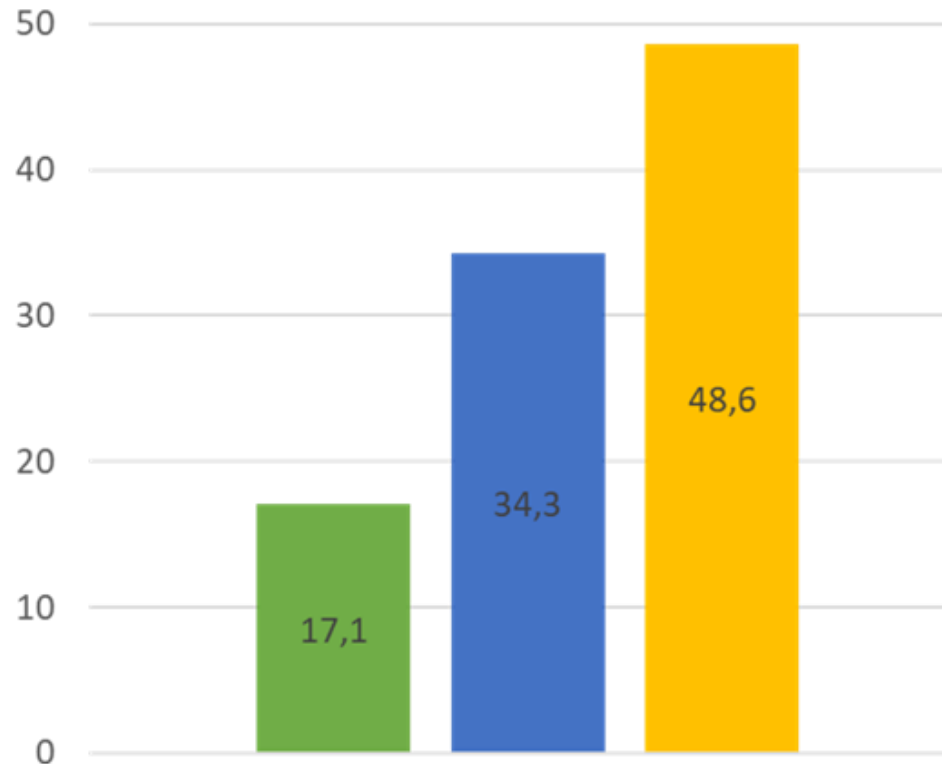
Анализ клинического течения заболевания в основной группе исследования



Анализ клинического течения заболевания в основной группе исследования



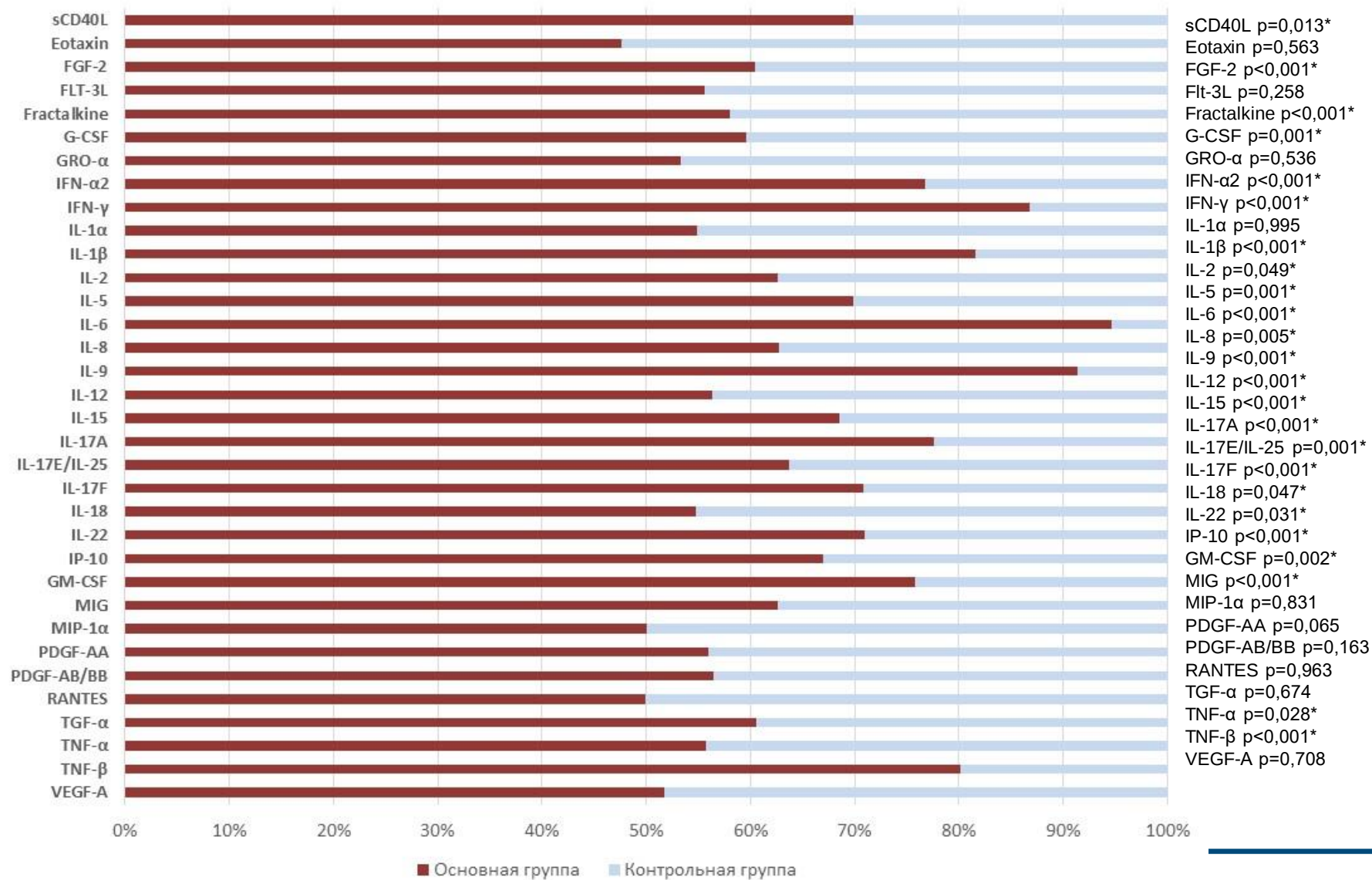
Анализ клинического течения заболевания в основной группе исследования



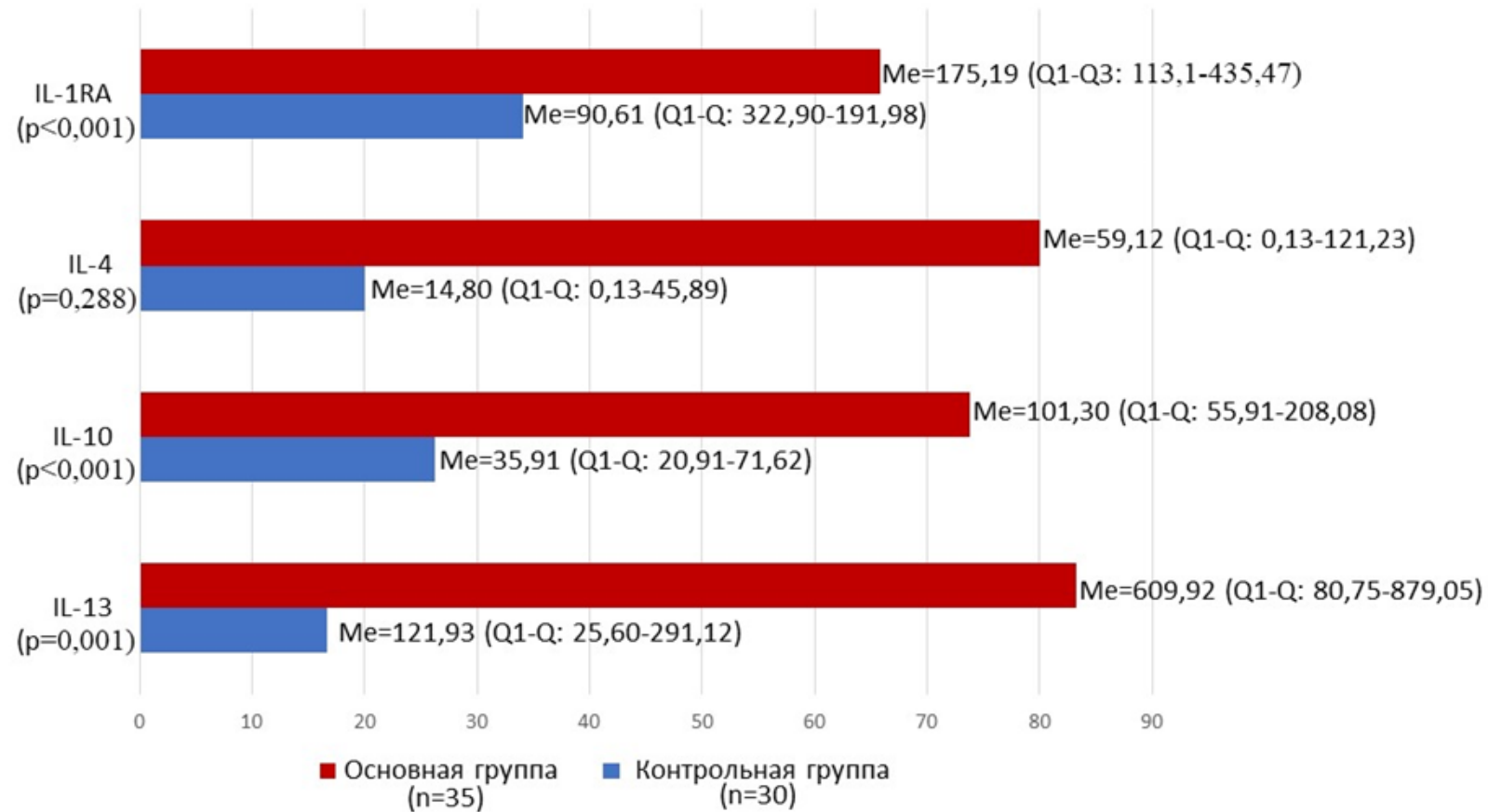
Активность ревматоидного артрита по DAS-28

- Низкая активность заболевания – 2,6-5,26 (n=6, 95% ДИ: 8,1-32,7)
- Умеренная активность заболевания – 3,2-5,16 (n=12, 95% ДИ: 20,8-50,9)
- Высокая активность заболевания – >5,16 (n=17, 95% ДИ: 33,0-64,4)

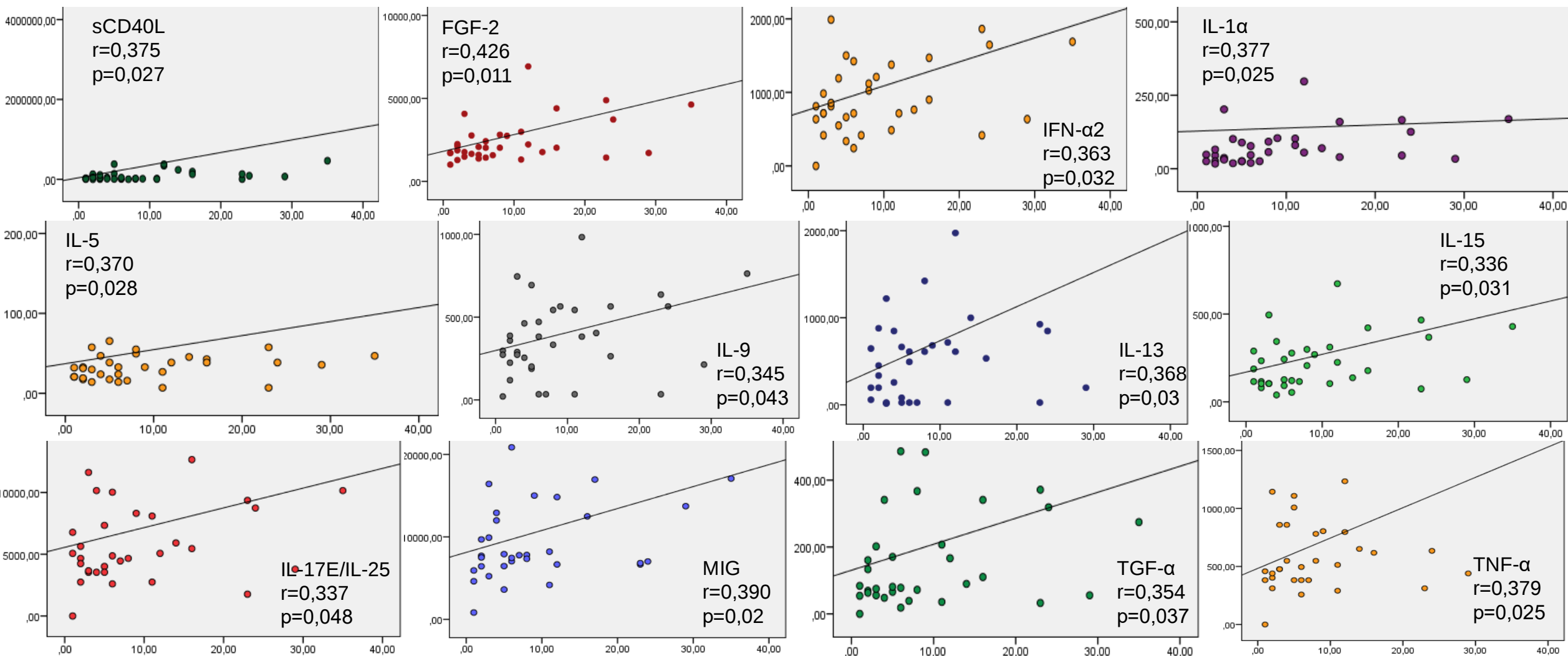
Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов в основной и контрольной группах



Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в основной и контрольной группах

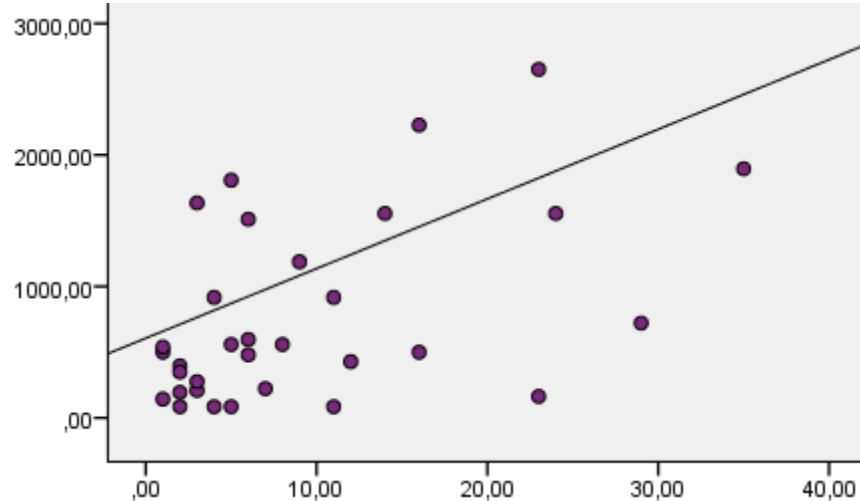


Корреляционный анализ уровней цитокинов и длительности заболевания в основной группе исследования

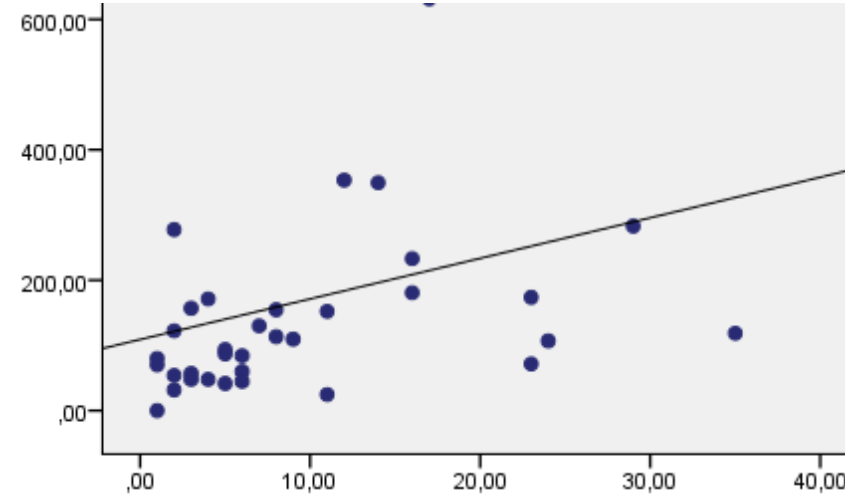


Корреляционный анализ уровней цитокинов и длительности заболевания в основной группе исследования

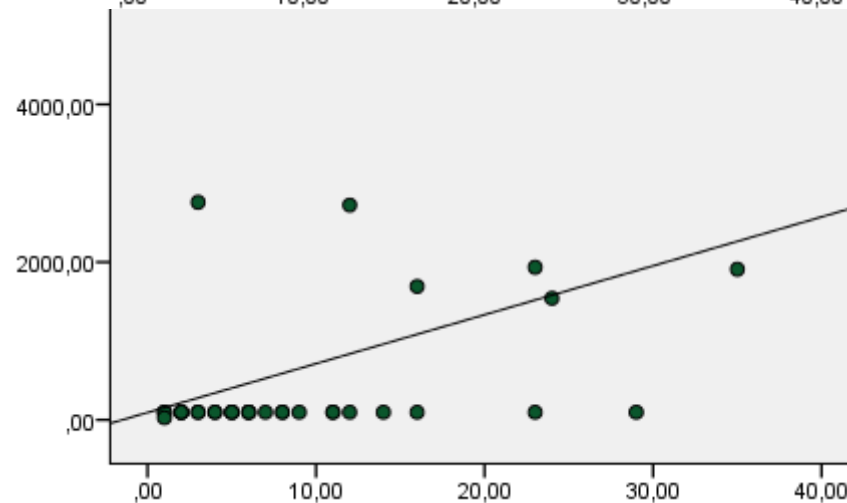
IFN- γ
 $r=0,500$
 $p=0,002$



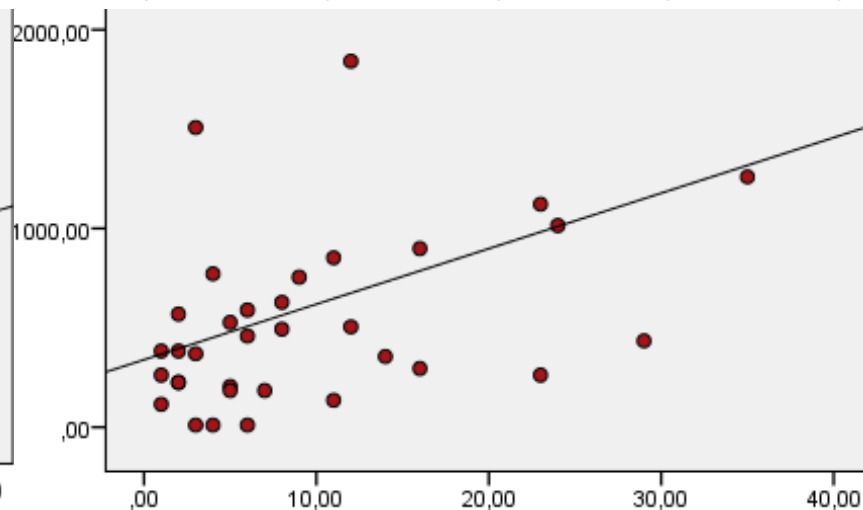
IL-12
 $r=0,495$
 $p=0,003$



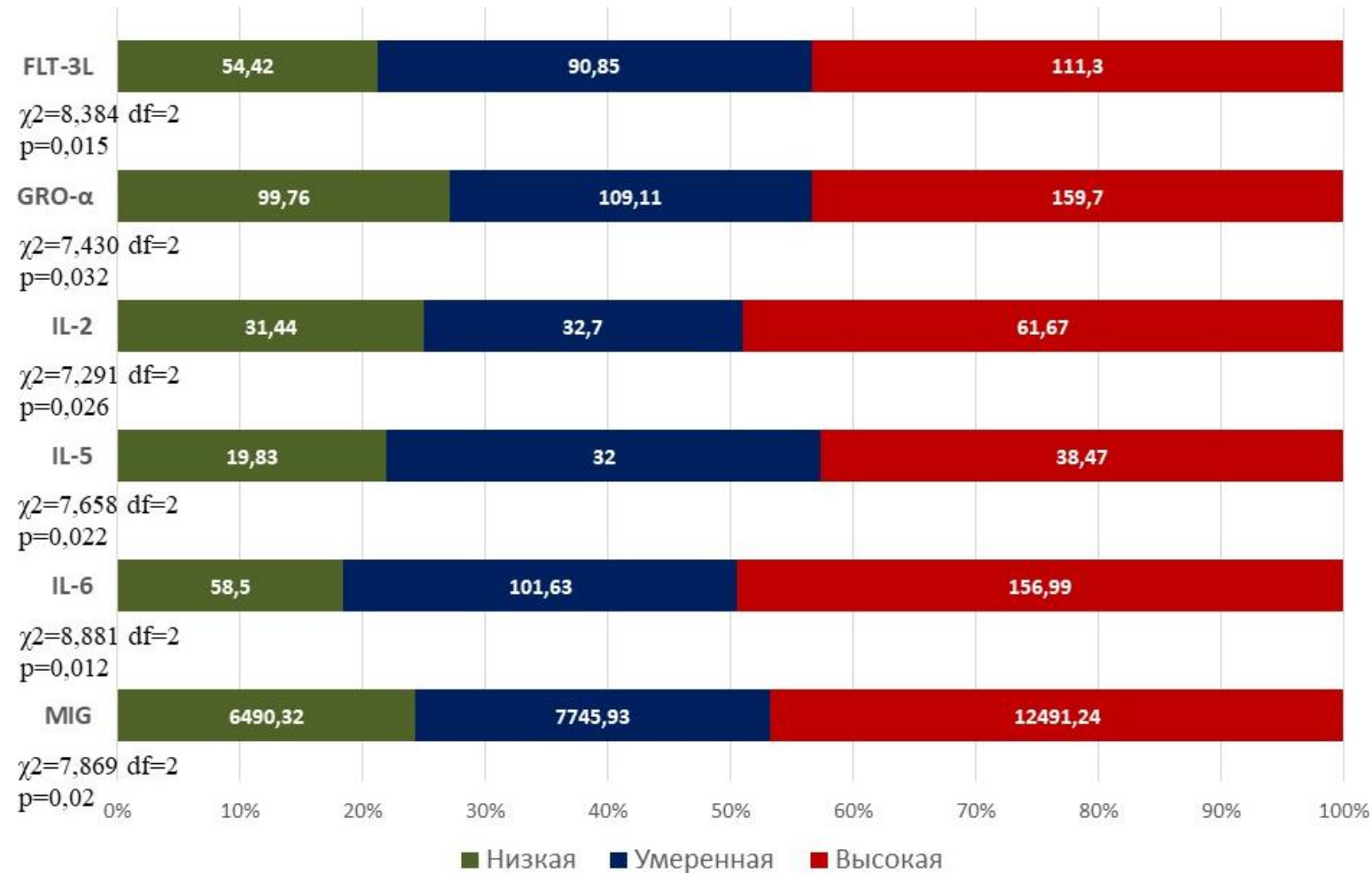
IL-6
 $r=0,517$
 $p=0,001$



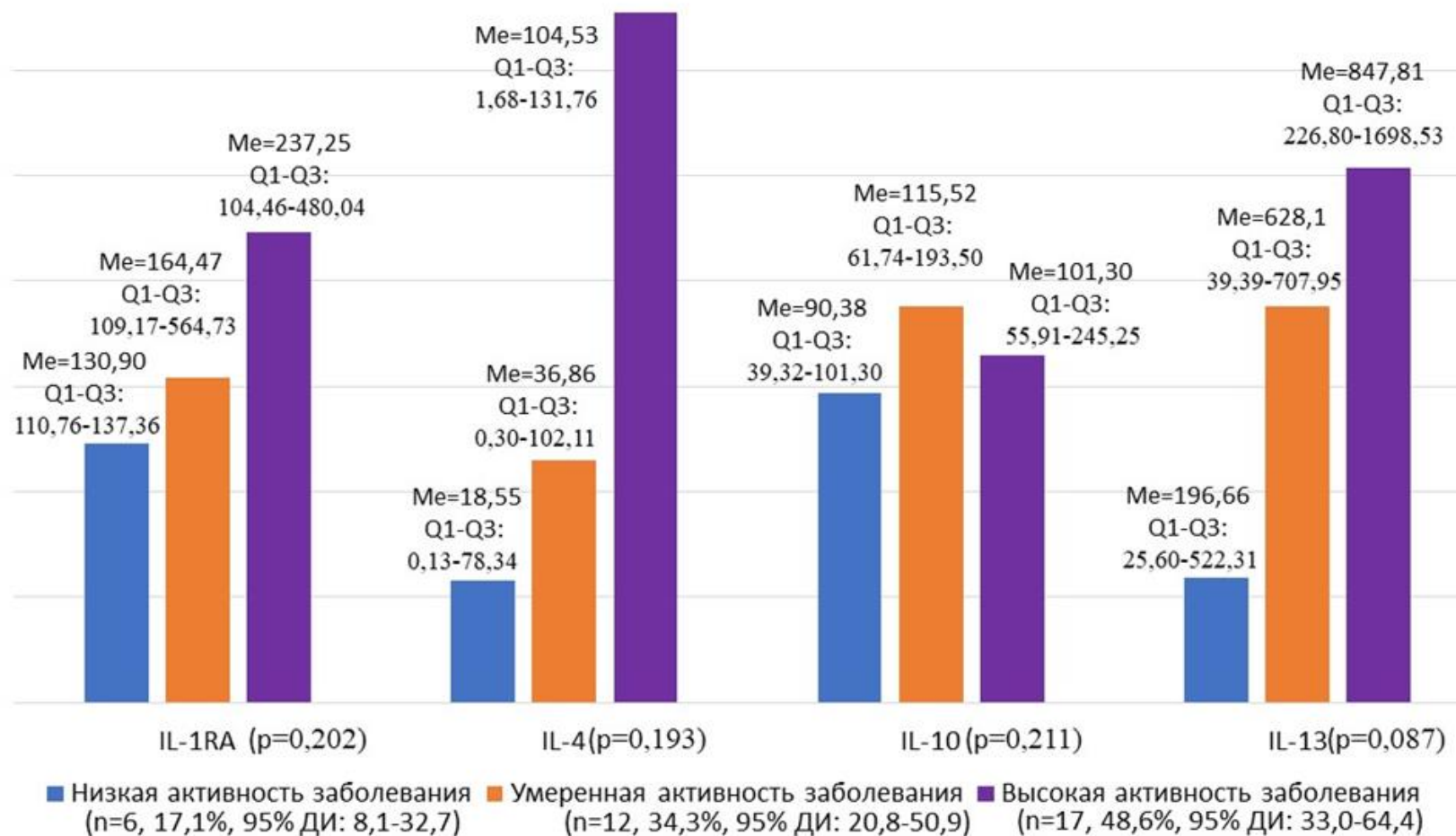
IL-17A
 $r=0,464$
 $p=0,007$



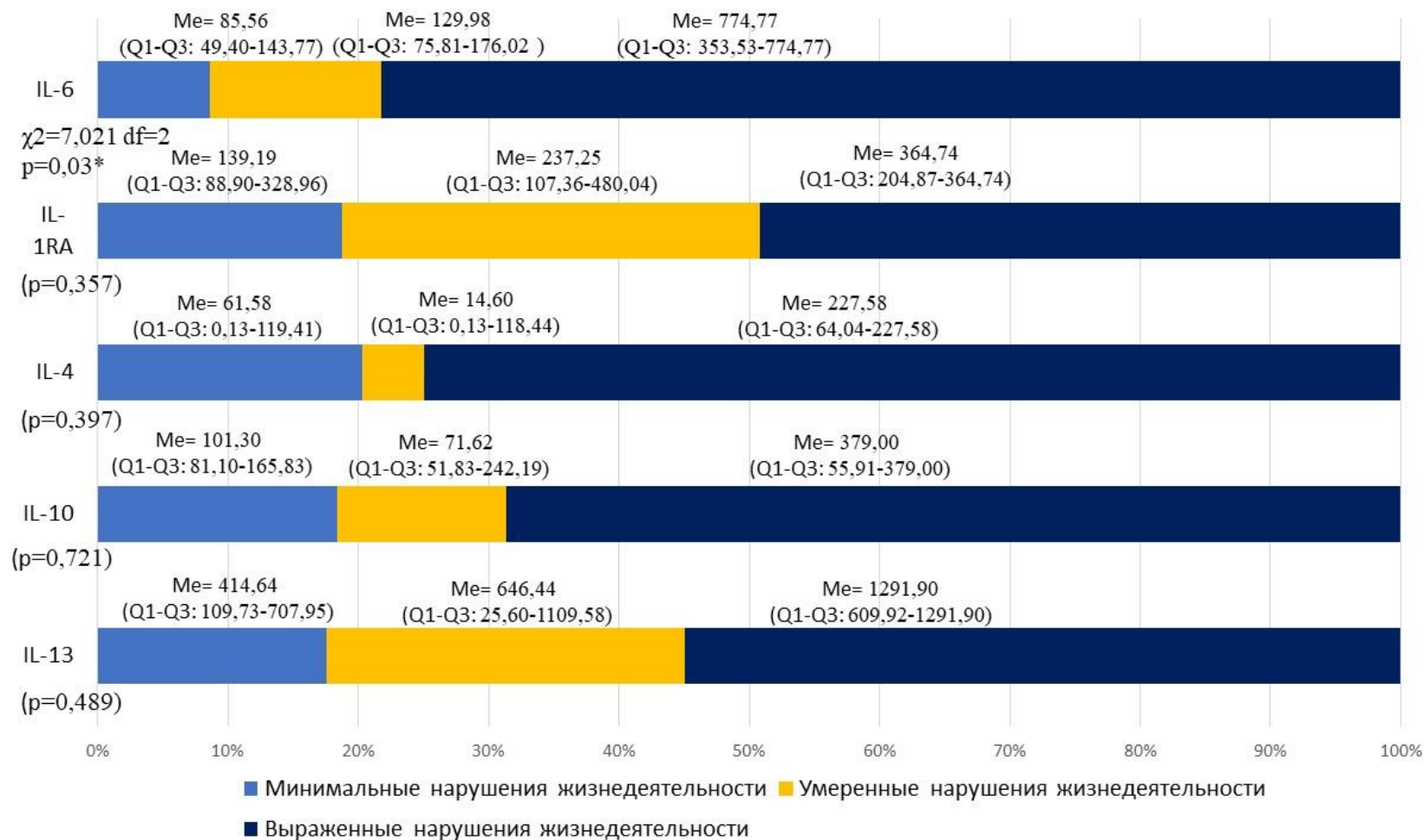
Анализ содержания провоспалительных цитокинов в зависимости от активности заболевания по DAS-28 в основной группе исследования



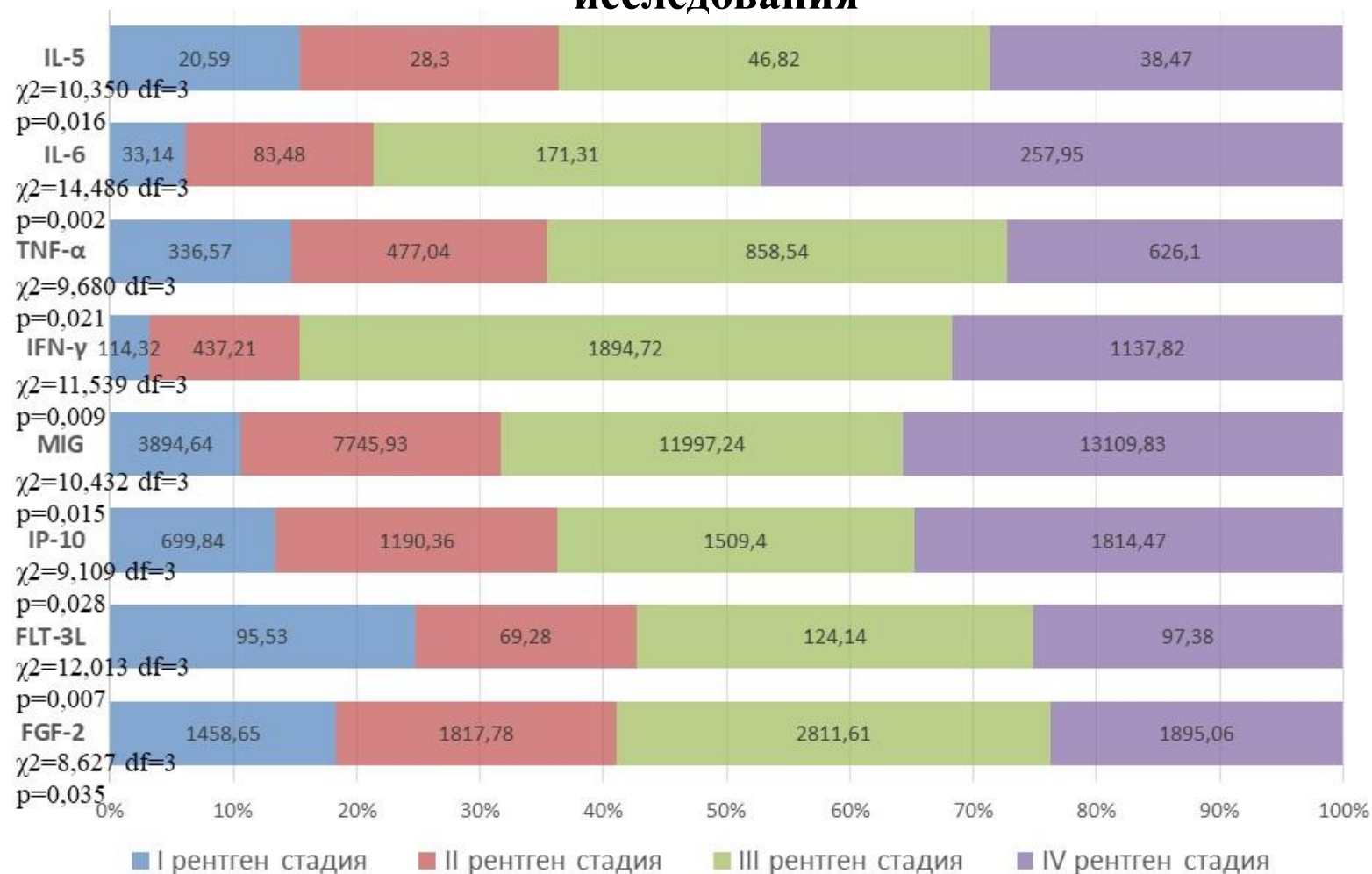
Анализ содержания противовоспалительных цитокинов в зависимости от активности заболевания по DAS-28 в основной группе исследования



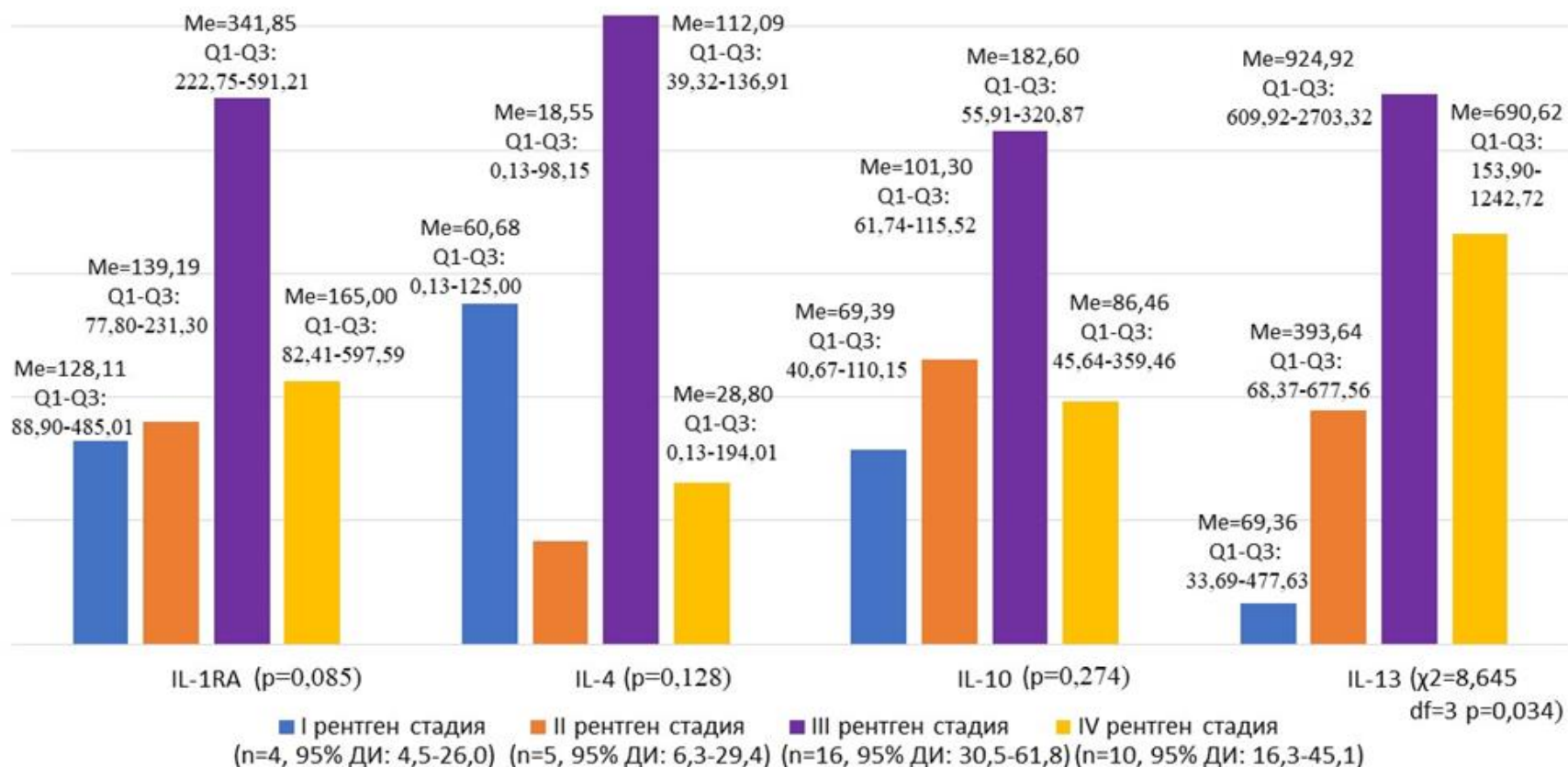
Анализ содержания про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от влияния течения заболевания на функциональную активность пациенток основной группы исследования по результатам опросника HAQ



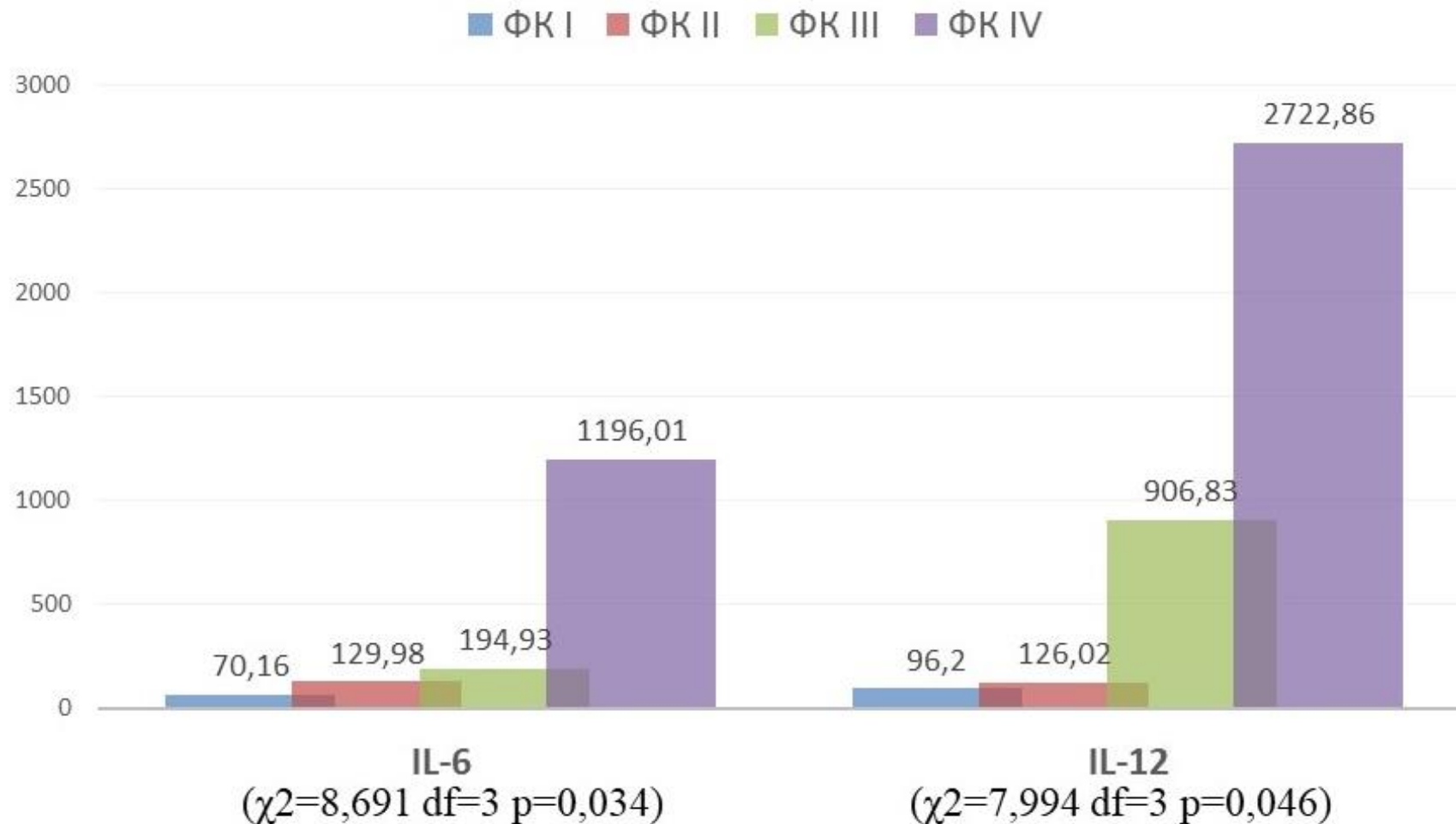
Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от рентген стадии ревматоидного артрита в основной группе исследования



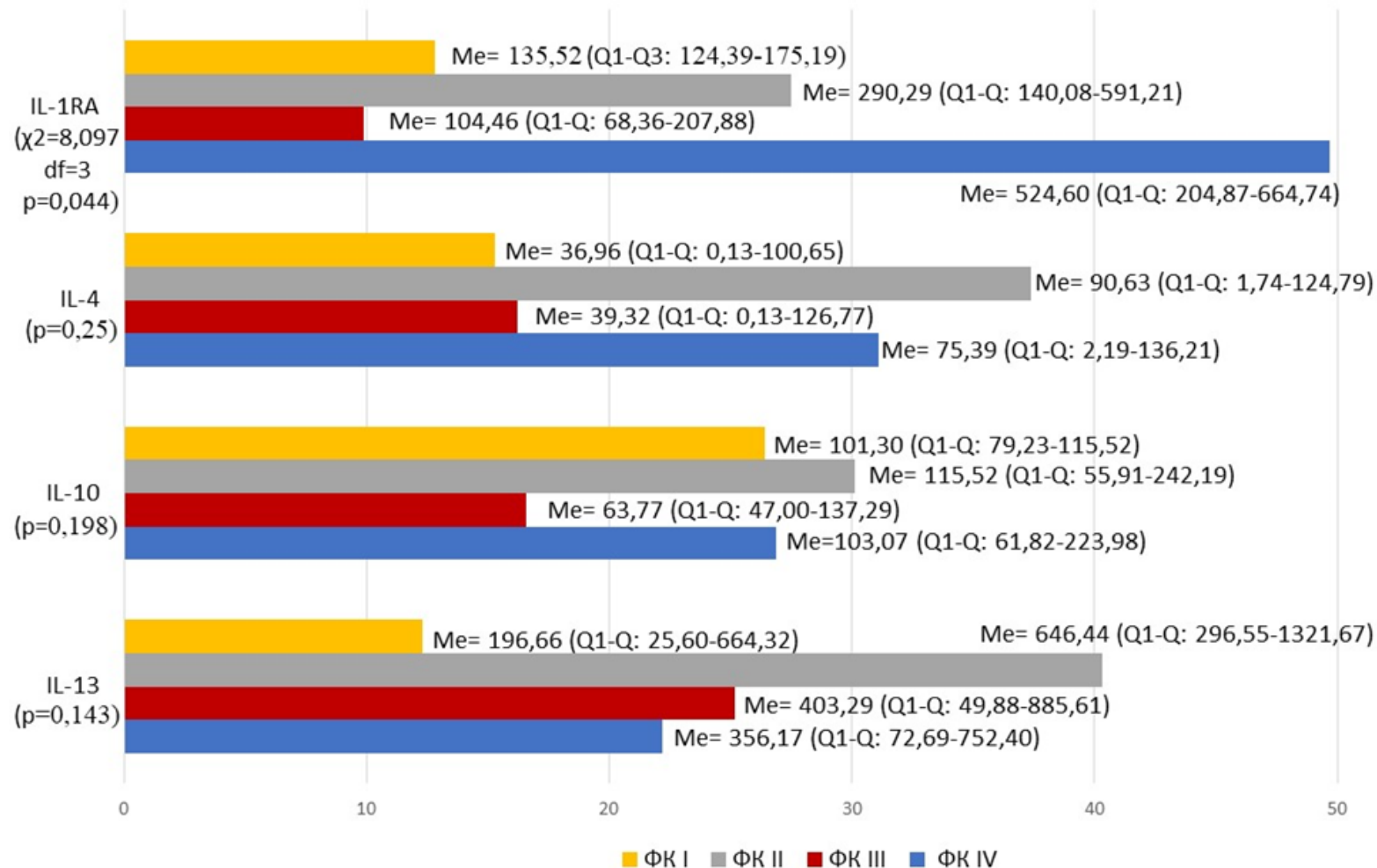
Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от рентген стадии ревматоидного артрита в основной группе исследования



Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от ФК в основной группе исследования

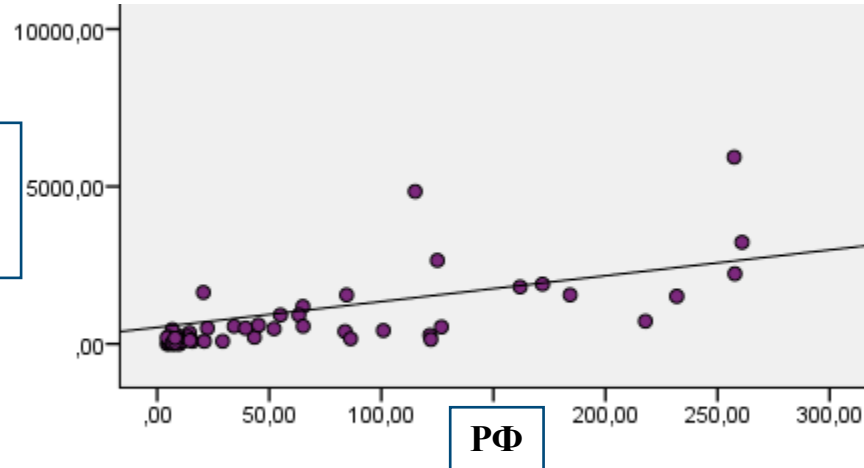


Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от ФК в основной группе исследования

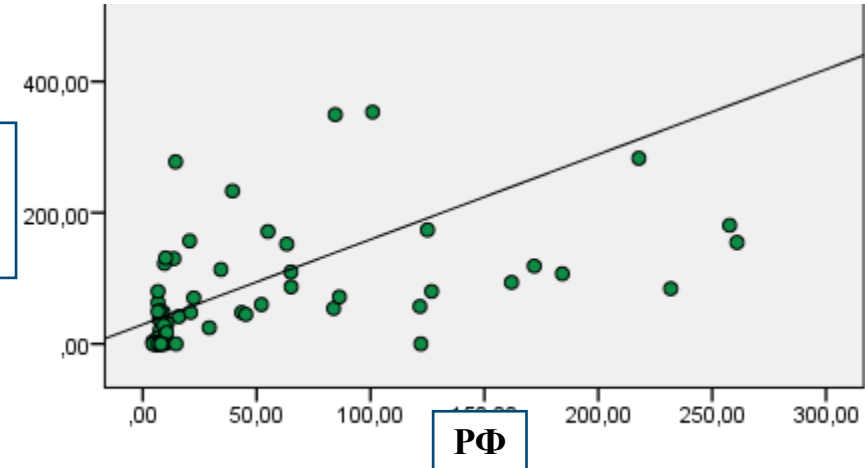


Корреляционный анализ уровней цитокинов и лабораторных показателей в основной группе исследования

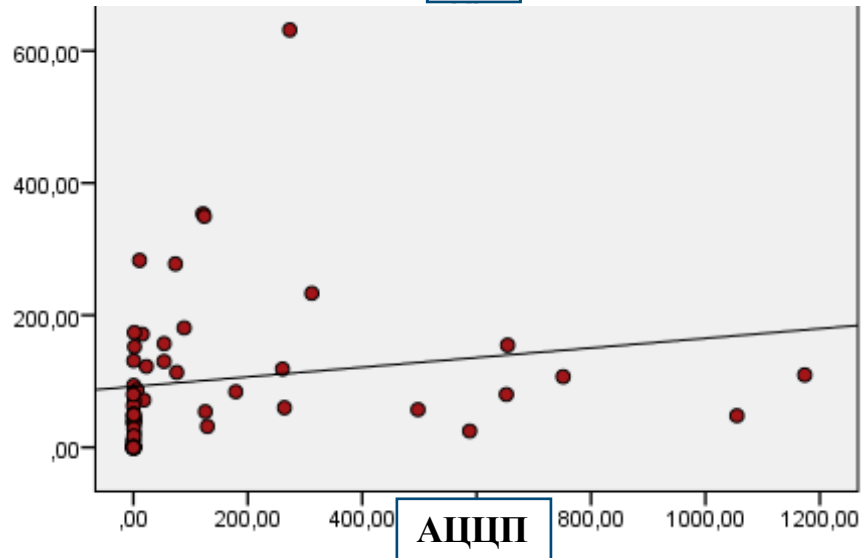
IFN- γ
 $r=0,715$
 $p<0,001$



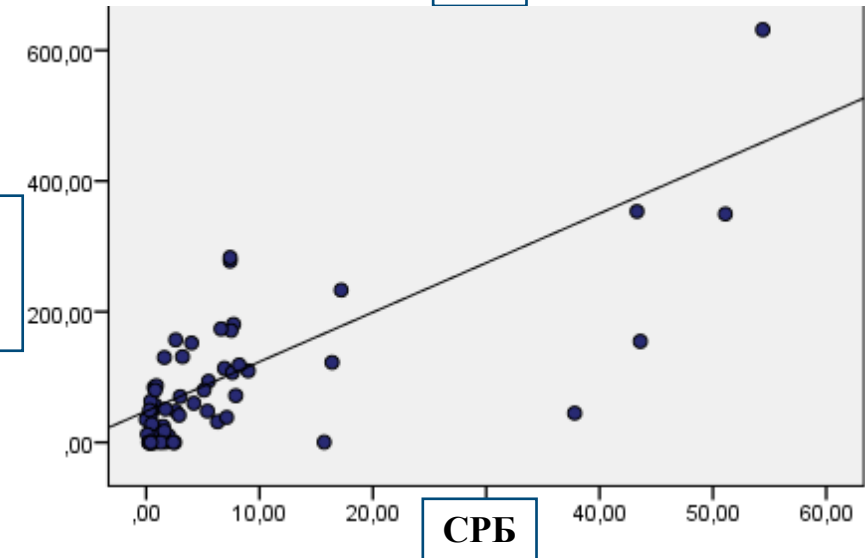
IL-6
 $r=0,695$
 $p<0,001$



IL-6
 $r=0,666$
 $p<0,001$



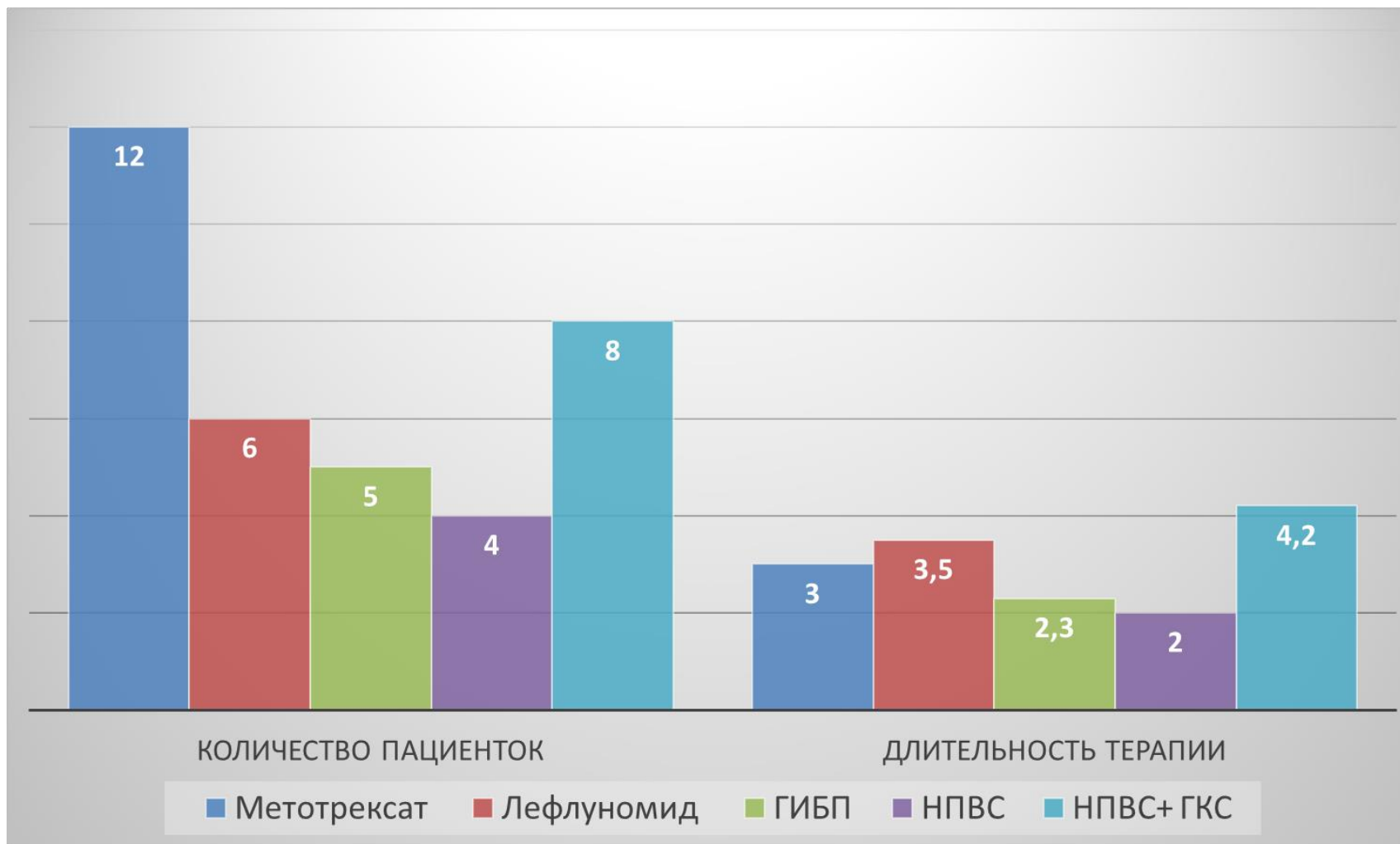
IL-6
 $r=0,683$
 $p<0,001$



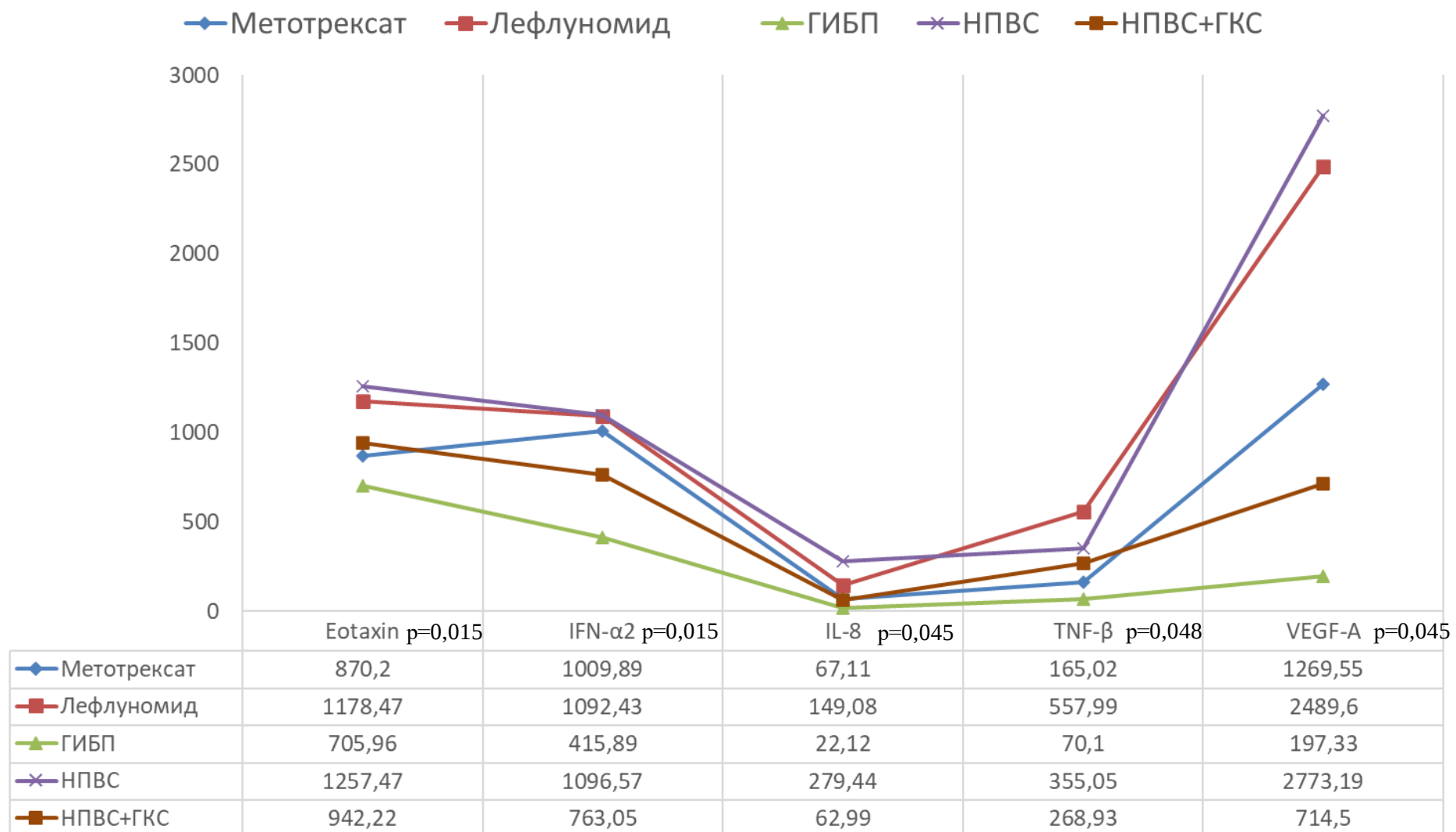
Корреляционный анализ уровней цитокинов и лабораторных показателей в основной группе исследования

- Стоит отметить, что 61,8% провоспалительных цитокинов (n=21) имели заметную и умеренную корреляционную связь с РФ, 58,8% (n=20) - с АЦЦП, 79,4% (n=27) - с СОЭ, и 70,6% (n=24) - с СРБ.
- Кроме того, были выявлены заметные и умеренные корреляционные взаимосвязи 3-х противовоспалительных цитокинов (IL-1RA, IL-10, IL-13) со всеми четырьмя лабораторными показателями (РФ, АЦЦП, СОЭ, СРБ).

Оценка содержания уровней цитокинов на фоне базисной терапии исследованных больных



Оценка содержания уровней цитокинов на фоне базисной терапии исследованных больных



1. У исследуемых пациенток выявлена РФ-позитивная и АЦЦП-позитивная форма ревматоидного артрита с преобладанием поражения пястно-фаланговых суставов ($n=18$, 43,9%, 95% ДИ: 29,9-59,0); с высокой активностью заболевания по DAS-28 ($n=17$, 48,6%, 95% ДИ: 33,0-64,4), III рентген стадией ($n=16$, 45,7%, 95% ДИ: 30,5-61,8), но с минимальными нарушениями жизнедеятельности по опроснику HAQ ($n=20$, 57,1%, 95% ДИ: 40,9-72,0).
2. Изучение содержания провоспалительных цитокинов показало, что уровни 24 цитокинов (sCD40L, FGF-2, Fractalkine, G-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12 (p70), IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IP-10, GM-CSF, MIG, TNF- α , TNF- β) были значительно повышены у пациенток с ревматоидным артритом по сравнению с контрольной группой.
3. Исследование содержания противовоспалительных цитокинов выявило достоверно высокие уровни IL-1RA (Me=175,19, Q1-Q3:113,1-435,47), IL-10 (Me=101,3, Q1-Q3:55,91-208,08) и IL-13 (Me=609,92, Q1-Q3:80,75-879,05) у больных ревматоидным артритом в сравнении со здоровыми лицами контрольной группой.
4. Анализ содержания цитокинов в исследуемой группе в зависимости от активности заболевания выявил, что уровни цитокинов FLT-3L, GRO- α , IL-2, IL-5, IL-6 и MIG имели достоверные различия в зависимости от активности заболевания по DAS-28; FGF-2, FLT-3L, IFN- γ , IL-5, IL-6, IL-13, IP-10, MIG и TNF- α – в зависимости от рентген стадии; IL-1RA, IL-6 и IL-12 (p70) – в зависимости от ФК.
5. Анализ содержания цитокинов в подгруппах участниц исследования в зависимости от базисной терапии выявил достоверное снижение уровней 5-ти провоспалительных цитокинов: Eotaxin, IFN- α 2, IL-8, TNF- β и VEGF-A у пациенток, получавших генно-инженерные биологические препараты.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!