

## ИЗУЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Джакыпбаев О. А., Маматысаева У.А.

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

Кыргызский научный центр гематологии МЗ КР

Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** В настоящей работе проведено изучение концентрации цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли ( $\alpha$ ФНО), подтверждающие об аутоиммунном происхождении геморрагического васкулита с нарушением активности натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов. Полученные результаты лечения свидетельствуют об эффективности проведенной терапии.

**Ключевые слова:** геморрагический васкулит, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, гепарин, дексаметазон, лечебный плазмаферез.

## ГЕМОРРАГИЯЛЫК ВАСКУЛИТ ООРУЛУУЛАРЫНЫН БИРИКТИРИЛГЕН ДАРЫЛООНУН НЕГИЗИНДЕГИ ЦИТОКИНДЕРИНИН ТОПТОМДОРУН ИЗИЛДӨӨ

Джакыпбаев О.А., Маматысаева У.А.

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

КР ССМ Кыргыз гематология илимий борбору

Бишкек, Кыргыз Республикасы

**Корутундусу.** Бул илимий иште цитокиндердин (интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), шишиктин некрозунун факторун ( $\alpha$ ШНФ)) топтомдорун текшерүү аркылуу геморрагиялык васкулит оорусунун аутоиммундук негиздеги пайда болору натуралдык киллерлердин жана цитотоксикалык лимфоциттердин начарлашы менен аныкталынды. Дарылоонун натыйжалуулугу алынган көрсөткүчтөр менен жыйынтыкталынды.

**Негизги сөздөр:** геморрагиялык васкулит, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-2, интерлейкин-6, шишиктин некрозунун фактору, гепарин, дексаметазон, дарылоо плазмаферези.

## STUDY OF THE CYTOKINES' CONCENTRATIONS AT PATIENTS WITH HEMORRHAGIC VASCULITIS DURING COMBINED TREATMENT

Dzhakypbaev O.A., Mamatysaeva U.A.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

Kyrgyz scientific center of hematology of the Ministry of health of Kyrgyz Republic

Bishkek, Kyrgyz Republic

**Resume.** In this work we studied cytokine concentrations of: Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), - confirming autoimmune origin of hemorrhagic vasculitis with violation activity of natural killer cells and cytotoxic lymphocytes. The obtained results show the effectiveness of the treatment of the therapy.

**Key words:** hemorrhagic vasculitis, Interleukin-1, Interleukin-2, Interleukin-6, tumor necrosis factor, heparin, dexamethasone, therapeutic plasmapheresis.

Широкая распространенность повреждения сосудистой стенки базируется венозных и артериальных тромбозов, на представлении о ведущей роли микротромбоваскулитов определяет изучения органоспецифических аутоантител, в частности, иммунных механизмов, лежащих в основе антител к фосфолипидам, нарушения гемостаза при геморрагическом и антинуклеарных цитоплазматических васкулите (ГВ) (1). Современная концепция антител, а также цитокинов (2). Фактор некроза

опухоли альфа ( $\alpha$ ФНО) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов в системе иммунопатологических реакций при системных васкулитах, в том числе и при ГВ в связи с мощным деструктивным эффектом и иммунорегуляторным воздействием (3, 4). Экспериментальные исследования свидетельствуют о важной роли  $\alpha$ ФНО в деструкции эндотелиальных клеток, “преактивации” нейтрофилов и индукции апоптоза (5, 6).  $\alpha$ ФНО запускает механизм взаимодействия “тканевой фактор (ТФ) / VIP”, что приводит к развитию гиперкоагуляции (7). Тромбин, в свою очередь, осуществляет дальнейшее развитие воспалительных процессов (8). Таким образом, формируется порочный круг, приводящий к развитию сосудистых осложнений, в виде образования микротромбоваскулитов, дистрофии стенок капилляров и выход эритроцитов per diapedesin.

Принимая во внимание вышеизложенные обстоятельства, нами в Кыргызском научном центре гематологии (КНЦГ) МЗ КР проведено изучение концентрации цитокинов у больных ГВ в процессе комбинированного лечения.

## Материал и методы

Объектами исследования послужили 28 больных с основными клиническими формами ГВ (кожный, суставной, абдоминальный, почечный синдромы заболевания). Среди них было 16 (57,1%) женщин и 12 (42,9%) мужчин. По полу и возрасту больные были распределены следующим образом (табл. 1).

Комбинированное лечение в условиях отделения гематологии КНЦГ включало: соблюдение постельного, далее полупостельного

режима: гипоаллергенную диету, при поражении капилляров желудочно-кишечного тракта, режим полного голода с деконтаминацией/стерилизацией кишечника с использованием антибактериальных препаратов, не всасывающиеся в кишечнике; антикоагулянтов; антиагрегантов; активаторов фибринолиза и простациклина; сеансы лечебного плазмафереза; стероидных гормональных препаратов в средних дозах под прикрытием базисных препаратов (антикоагулянты, антиагреганты).

## Результаты и обсуждение

У всех больных зарегистрировались кожные, суставные, абдоминальные и почечные синдромы ГВ в виде геморрагической папулезно-пурпурной сыпи, преимущественно на коже нижних конечностей, дистальной части туловища; деформации голеностопных, коленных суставов с артралгией; отмечались боли в эпигастральной области, по ходу кишечника, тошнота, изредка рвота и жидкий стул, периодические боли в поясничной области, потемнение цвета мочи и общая слабость.

Среднее пребывание пациентов в стационаре составляло 10,4 суток. При выписке у 4-х больных (14,2%) сохранялись единичные геморрагические высыпания на коже нижних конечностей. У 5-х (17,8%) пациентов сохранялась протеинурия, хотя по сравнению с исходными данными она снизилась на 51,4%. Данным больным рекомендованы повторные курсы стационарной терапии, а всем больным длительные (2-3 месяца) курсы антиагрегантной терапии.

Далее проведено изучение цитокинов (интерлейкинов 1 $\beta$ , 2, 6 и  $\alpha$ -ФНО), играющие

Таблица 1  
Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст в годах					
	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Всего (чел)
Мужчины	5	4	1	2	-	12
Женщины	6	3	4	2	1	16
Всего	11	7	5	4	1	28

**Концентрация различных цитокинов у больных ГВ в процессе комбинированного лечения**

№	Наименование	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-2, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	α-ФНО, пг/мл
1	Контроль (n=10)	0,8±0,002	0,4±0,081	2,2±0,104	1,4±0,094
2	До лечения (n=28)	2,3±0,006*	0,2±0,008*	10,8±0,016**	6,4±0,129**
3	После лечения (n=28)	1,8±0,608	0,3±0,005^	9,7±0,007	5,4±0,034

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; у больных, в сравнении с контролем;

\*\* -  $p < 0,001$ ; у больных в сравнении с контролем;

^ -  $p < 0,05$  внутри группы больных в различные сроки лечения.

ключевые позиции при многих патологических состояниях, в том числе и при ГВ.

Изучение концентрации цитокинов показало о количественном повышении провоспалительных интерлейкинов в виде ИЛ-6 и α-ФНО по сравнению с данными здоровых доноров ( $p < 0,001$ ). Концентрация другого провоспалительного интерлейкина ИЛ-1β не превышала нормальных значений, однако в 3 раза превышала данных здоровых доноров ( $p < 0,05$ ). Уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) по сравнению с контролем была сниженной в 2 раза ( $p < 0,05$ ), которая также доказывает об аутоиммунном происхождении ГВ, вследствие снижения активности натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов.

В результате комбинированного лечения отмечено статистически достоверное повышение активности ИЛ-2 ( $p < 0,05$ ). Одновременно достигнуто снижение активности провоспалительных интерлейкинов, но они не достигли статистически достоверных значений.

Таким образом, в результате комбинированного лечения у 85,8% больных с генерализованной формой ГВ достигнута клиническая ремиссия (при сохранении у 17,8% пациентов протеинурии при выписке) с повышением концентрации ИЛ-2, свидетельствующие о стабилизации инактивированных натуральных киллеров / цитотоксических лимфоцитов и уменьшением активности провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, αФНО.

## Литература:

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера. 2004. 434 С.
2. Chia S., Oadon M., Newton R. et al. Intra-arterial tumor necrosis factor- $\alpha$  impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 659 – 665.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М. Изд-во «Ньюдиамед». 2002. Том 1. С. 17 – 125.
4. Емануилов В.И. Фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-4, С-реактивный белок и гемостазиологические показатели у больных системной красной волчанкой и геморрагическим васкулитом. Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Ярославль. 2007. 150 С.
5. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2004. №44. Пр. 11. С. 55 – 60.
6. Jensen T., Kierulf P., Sandset Per.M. Fibrinogen and fibrin induce sunthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *J. of Thrombosis and haemostasis.* 2007. N 5. Vol. 97. P. 822 – 829.
7. Ernofsson M., Tenno T., Siegbahn A. Inhibition of tissue factor surface expression in human peripheral blood monocytes exposed to cytokines. *Br. J. Haematol.* 1996. Vol. 95. P. 249 – 257.
8. Raza K., Carruthers M.D., Stevens R. et al. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. (7). P. 946 – 948.