

УДК 616.12: 616.379

З.Т. ДЖНДОЯН

Кафедра терапии №2 Ереванского Государственного
медицинского университета имени М. Гераци

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 (sIL-2R) ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В крови колхицинорезистентных больных, а также больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина, и колхициночувствительных больных ПБ с амилоидозом наблюдалось повышение уровня sIL-2R, а в крови колхициночувствительных больных ПБ без амилоидоза и больных, не получавших лечения, - сравнительно низкий уровень sIL-2R.

Ключевые слова: периодическая болезнь, растворимый рецептор интерлейкина-2, колхицинорезистентные больные.

Целью настоящего исследования явилось определение концентрации растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) у различных групп больных ПБ.

Материал и методы. В исследование включены 163 больных ПБ. Больные, включенные в исследование, разделены на следующие группы: 1. колхицинорезистентные больные ПБ без амилоидоза, не отвечающие на максимальную дозу колхицина - 2,0 мг/день; 2. больные ПБ без амилоидоза, не отвечающие на 1,5 мг/день колхицина; 3. больные ПБ, отвечающие на определённые дозы колхицина (0,5-2,0 мг/день); 4. больные ПБ без амилоидоза, не получавших лечения; 5. здоровые лица контрольной группы; 6. больные ревматоидным артритом группы сравнения.

Периодическая болезнь (ПБ) или Семейная Средиземноморская лихорадка (FamilialMediterraneanFeverOMIM 249100) – наследственное аутовоспалительное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется периодически возникающими асептическими полисерозитами с высокой лихорадочной реакцией и изнуряющим болевым синдромом [1,2]. Патогенез ПБ по сей день сложен и многогранен.

В свете современной общепризнанной аутовоспалительной концепции этиопатогенеза ПБ [3,4] исследование интерлейкинового статуса при ПБ приобретает важное, а подчас и первостепенное значение.

Установлено, что для реализации регулирующего действия цитокинов необходимы экспрессия цитокинов и их рецепторов, продукция растворимых рецепторов, а также антагонистов рецепторов [5,6].

Определенный интерес представляют данные о том, что благодаря высокой скорости связывания растворимых рецепторов (типа sIL-2R) с природными цитокинами предотвращается излишнее транслирование комплекса цитокин/трансмембранные рецепторы в ядро клетки [6,7].

Растворимый рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R) является фрагментом низкоспецифичной субъединицы мембранного рецептора интерлейкина-2. При активации Т-лимфоцитов и макрофагов происходит отщепление sIL-2R с мембраны клетки [8,9].

Наш интерес к изучению sIL-2R при ПБ обусловлен тем, что есть данные, считающие его наиболее информативным маркером определения активности иммунной системы, чем ИЛ-2 [10].

Для диагностики ПБ использованы данные анамнеза, объективного и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе определение мутаций MEFV гена). Обследовались больные ПБ со смешанной, абдоминальной или торакальной формами с суставным синдромом. Диагноз амилоидоза был исключен на основании отсутствия протеинурии. Все больные обследованы во внеприступном периоде.

Концентрация растворимого рецептора интерлейкина-2(sIL-2R) в сыворотке крови определена иммуноферментным методом (ELISA) в лаборатории, оборудованной в соответствии с европейскими стандартами.

Для статистической обработки была использована SPSS компьютерная программа. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Результаты исследований sIL-2R в обследованных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Концентрация sIL-2R в сыворотке обследованных больных

Группы, n	sIL-2R, нМ (M±SD)	Коэффициенты достоверности разницы между группами, p*							
		p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8
КР(колхицинорезистентныебольные), n = 30	90.83±99.38	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05
Больные, не отвечающие на 1.5мг колх., n = 28	81.24±105.29	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
Больные, не получавшие лечения, n = 54	32.67±11.69	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	-	<0.05	<0.05	<0.05
КЧ(колхициночувствительныебольные), n=51	41,82±34,38	>0.05	>0.05	<0.05	-	>0.05	<0.05	-	-
КЧ без амилоидоза, n = 31	23.54±3.73	<0.05	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05	-	<0.05
КЧ с амилоидозом, n = 20	70.17±41.20	<0.05	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05	<0.05	-
С ревматоидным артритом, n = 14	47.37±15.72	<0.05	-	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05
Здоровые, n = 58	52.45±21.74	-	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

* по сравнению с концентрацией sIL-2R в сыворотке у:

- p1 – здоровых лиц;
- p2 – больных с ревматоидным артритом;
- p3 – КР больных;
- p4 – КЧ больных;
- p5 – не получавших лечения больных;
- p6 – больных, не отвечающих на 1.5мг колхицина;
- p7 – КЧ больных без амилоидоза
- p8 - КЧ больных с амилоидозом

Итак, результаты проведенных исследований показали, что если уровень sIL-2R в крови у здоровых лиц в среднем составляет

52,45±21,74 пмоль, то у колхицинорезистентных больных отмечается статистически достоверное ($P < 0,05$) повышение sIL-

2R в крови по сравнению с больными всех групп, кроме больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина. Статистически достоверной разницы сыровоточных концентраций sIL-2R у колхицинорезистентных больных и больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина, не обнаружено.

У **больных, не получавших лечения**, отмечается статистически достоверный ($P<0,05$) низкий уровень sIL-2R в крови по сравнению с колхицинорезистентными больными и больными, не отвечающими на 1,5 мг колхицина. Однако сыровоточная концентрация sIL-2R у больных, не получавших лечения, была достоверно выше по сравнению с колхициночувствительными больными без амилоидоза.

У **колхициночувствительных больных без амилоидоза** также наблюдается статистически достоверный ($P<0,05$) низкий уровень sIL-2R в крови по сравнению с колхицинорезистентными больными и больными, не отвечающими на 1,5 мг колхицина, а также с больными, не получавшими лечения.

Сравнительный статистический анализ показал, что у **колхициночувствительных больных с амилоидозом** отмечается статистически достоверное ($p<0,05$) повышение сыровоточных концентраций sIL-2R по сравнению с группой без амилоидоза и больными, не получавшими лечения.

Анализ результатов показателей sIL-2R в крови больных ПБ разных групп показал разнонаправленный характер изменения уровня sIL-2R: повышение у колхицинорезистентных больных и больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина, и сравнительно низкий уровень у колхициночувствительных больных ПБ без амилоидоза и больных, не получавших лечения. Исключение составляют колхициночувствительные больные ПБ с амилоидозом, у которых наблюдается постоянный высокий уровень sIL-2R ($70,17\pm 41,2$).

Уровень sIL-2R в крови больных с **РА** достоверно ($p<0,05$) ниже, чем у колхицинорезистентных больных. Однако статистически достоверной разницы сыровоточных концентраций sIL-2R у больных РА и больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина, не обнаружено ($p>0,05$).

Таким образом, анализ вышеизложенного материала свидетельствует о том, что у колхициночувствительных больных ПБ без амилоидоза и больных, не получавших лечения, наблюдается снижение уровня sIL-2R, а у колхицинорезистентных больных, а также больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина, и колхициночувствительных больных ПБ с амилоидозом отмечается гиперсекреция sIL-2R, которая может быть результатом гиперактивности клеток, экспрессирующих ИЛ-2R (рецептор ИЛ-2 на мембране), усиления отщепления рецептора ИЛ-2 и появления растворимых

рецепторов типа sIL-2R. Итак, продукция sIL-2R в зависимости от чувствительности больных ПБ к лечению колхицином имеет различный характер изменений, а именно: снижение у колхициночувствительных больных ПБ без амилоидоза и больных, не получавших лечения, и повышение у колхицинорезистентных больных, а также больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина, и колхициночувствительных больных с амилоидозом.

Итак, динамика колебаний уровня sIL-2R у больных ПБ указывает на нарушение ИЛ-2-зависимого рецепторного механизма иммунного ответа и дисбаланс иммунной регуляции, которая сопровождается нарушением продукции ИЛ-2 и связывания его на лимфоцитах с рецепторами (ИЛ-2R), опосредующим нарушение межклеточной коммуникации иммунокомпетентных клеток в сторону поляризации Th1-клеток. Наряду с этим, повышение уровня sIL-2R может привести к подавлению ответной реакции клеток на ИЛ-2 [8], что свидетельствует об иммуно-регуляторной функции sIL-2R.

Таким образом, анализ наших исследований и литературных данных дает нам право предположить, что повышение уровня sIL-2R, с одной стороны, отражает степень активности иммунной системы (поляризация Th1-лимфоцитов) при ПБ, а с другой - свидетельствует о его иммунорегуляторной функции. Правомерность нашего предположения подтверждается данными ученых [11,12], считающих показатель sIL-2R как информативный критерий системной воспалительной реакции, а также данными о перспективности иммунотерапии растворимыми рецепторами, основанными на блокаде биологической активности ИЛ-2 при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [5,9,13]. Следовательно, с этих позиций можно рассматривать уровень sIL-2R как маркер активности иммунновоспалительного процесса и как фактор иммунорегуляции при ПБ.

И, в заключение, хочется отметить, что, несмотря на то, что биологическая роль sIL-2R еще остается неясной, однако, учитывая его роль в предотвращении излишнего транскрипирования комплекса ИЛ-2 с трансмембранным рецептором в ядро клеток, становится ясным его важная роль в "сдерживании" нарастания аутоиммунных, аутовоспалительных процессов вообще, и, в частности, при ПБ. Следовательно, показатели sIL-2R при ПБ во внеприступном периоде имеют диагностическую и прогностическую ценность в оценке активности воспалительного процесса при ПБ, особенно у колхицинорезистентных больных, а также больных, не отвечающих на 1,5 мг колхицина, и колхициночувствительных больных с амилоидозом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Айвазян А.А. Разработка эффективных методов диагностики и лечения ПБ.: автореф. дис. ... д-р. мед. - Ереван, 2004. - 36 с.
- 2 Кузьмина Н., Федоров Е. и др. Аутовоспалительные заболевания у детей. //Педиатрическая ревматология. – 2009. - №1. – С. 105-110.
- 3 Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия. 2-е издание. - М.: Медицина, 2003. – С. 286.
- 4 Fonnesu C., Cerquaglia C., Gioviale M. et al. Familial Mediterranean fever: a review for clinical management.// Joint Bone Spine, 2009. – № 76. – P. 227-233.
- 5 Grateau G. Auto-inflammatory syndromes. Rev. Prat. 2005; 55(4): 353-359. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6. // Цитокины и воспаление, 2009. - №8(3). – С. 3-10.
- 6 Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия. 2-е издание. - М.: Медицина, 2003. – С. 286.
- 7 Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6. //Цитокины и воспаление, 2009. - №8(3). – С. 3-10.
- 8 Papanicolaou D.A., Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? J.Clin.Endocrinol.Metab, 1996. – 81. – P. 2303-2306.
- 9 Malek T.R., Yu A., Vincek V. et al. CD4 regulatory T cells prevent lethal autoimmunity in IL-2R-deficient mice: implications for the nonredundant function of IL-2. //Immunity, 2002. – №17. – С. 167.
- 10 Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. – Иммунология, 2002. – 2. – С. 77-79.
- 11 Witkowska A., Borawska M., Luczaj J., Chodynicky S. The influence of dietary habits on soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in the serum of subjects with head and neck cancers: a preliminary study. Bromat. Chem. Toksykol, 2003. – №34. – P. 187-190.
- 12 Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление, 2008. - 7(2). – С. 9-17.
- 13 Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. //Цитокины и воспаление. - 2008. - №7(1). – С.16-24.
- 14 Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы. //Молекулярная медицина, 2004. – №4. – С. 3-8.

Z.T. JNDOYAN

PATHOGENETIC ROLE OF SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Resume: The aim of this study was the determination of serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) concentration in different groups of FMF patients. Material and methods. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) serum levels were measured in 163 FMF patients. The study included following groups of FMF patients: 1. colchicine-resistant patients without amyloidosis, who doesn't response to maximal dose of colchicine (2,0 mg/day); 2. the patients without amyloidosis, who doesn't response to 1,5 mg/day; 3. the patients, who response to different doses of colchicine (0,5-2,0 mg/day); 4. the patients without amyloidosis, who didn't receive any treatment; 5. healthy individuals (control group); 6. patients with rheumatoid arthritis. Results. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) concentrations were increased in colchicine-resistant patients, and the patients, who doesn't response to 1,5 mg/day, in the group of the patients, who response to different doses of colchicine with amyloidosis. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) were decreased in the group of the patients, who response to different doses of colchicine, without amyloidosis and the patients without treatment.

Keywords: Familial Mediterranean fever, soluble interleukin-2 receptor, colchicine-resistant patients.

УДК:617.7-073.4-07:517

Р.Б. МОЛДАБЕКОВА, О.Г.УЛЬДАНОВ, В.А.НУРАХУНОВА, Ю.И.МАЛАХОВА

АО «Казакский ордена «Знак Почета» научно-исследовательский институт глазных болезней», кафедра офтальмологии Казахского Национального медицинского университета им С.Д. Асфендиярова. г.Алматы. Республика Казахстан

АНАЛИЗ РАБОТЫ КАБИНЕТА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Представлен анализ работы кабинета ультразвуковой диагностики органа зрения.

Ключевые слова: офтальмология, поликлиника, ультразвуковая диагностика (УЗИ).

Ультразвуковые исследования глаза и глазницы широко распространенный, высокоинформативный, безопасный инструментальный метод, являющийся важным дополнением к общепризнанным клиническим методам офтальмологической диагностики.

Диагностическая УЗ аппаратура используемая в офтальмологии дает возможность решать задачи, связанные с получением информации о топографии и структуре нормальных и патологически измененных тканей глаза и глазницы.

АО КазНИИ ГБ оказывает помощь республиканским, городским и областным больным с патологией органа зрения. Больные проходят доврачебное обследование: визометрия, кераторефрактометрия, ВГВ и др. После консультации врача по показаниям направляются на обследование в кабинет ультразвуковой диагностики.

В КазНИИ глазных болезней кабинет ультразвуковых исследований функционирует с 1974 года.



На сегодняшний день кабинет оснащен самым современным оборудованием мировых фирм производителей офтальмологического оборудования – Ultrascan, Ocuscan RXP фирмы Alcon и EZ Scan AB5500+ фирмы Sonomed.

Исследования проводятся в двух режимах: А-скан – контактным и иммерсионными методами, В-скан – позволяет получить двухмерное изображение структур, незаменим в определении топографии структур глаза и глазницы. Данные исследования позволяют:

- Измерять с помощью УЗ-биометрии до десятых долей миллиметра толщину роговицы, глубину передней камеры, толщину хрусталика, длину ПЗО (переднезадний) размер глазного яблока при нарушениях рефракции, толщину внутренней оболочки, высоту промочки диска зрительного нерва, определение размеров внутриглазных опухолей и подобных образований глазного яблока, измерять толщину

зрительного нерва и глазодвигательных мышц, производить расчет ИОЛ.

- Определять местонахождение хрусталика при вывихах и подвывихах. Оценить степень и характер изменений в стекловидном теле при дегенеративно-дистрофических, воспалительных процессах, ретинопатии недоношенных, травмах.

- Выявлять врожденные аномалии развития органа зрения и варианты развития (колобомы ДЗН, сосудистой оболочки).

- Оценивать состояние зрительного нерва при папиллитах, ретробульбарных невритах, нейrogenных опухолях, глаукоме.

- Выявлять опухоли орбиты и придаточного аппарата глаза.

- Оценивать инородные тела в глазном яблоке и орбите после проникающих ранений, выявлять структурные изменения после контузий.

Нами проанализированы 25911 больных, которым было проведено 51677 ультразвуковых исследований в 2011-2012