Medical
Research
Journal

REVMATOID ARTRIT VA NODIFFERENSIALLASHGAN ARTRITI BOR BEMORLARDA SITOKIN KO`RSATKICHLARI STATUSINING O`RNI

Iskandarova F.I.
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O‘zbekiston

Annotatsiya

Kirish. Bugungi kunda revmatologiyaning dolzarb muammolaridan biri bu revmatoid artrit (RA) rivojlanishining dastlabki bosqichlarida tashxislash muammosi bo'lib qolmoqda. Shuning uchun atoimmun kasalliklarni erta tashxislash, xususan, immunologik tadqiqotlar asosida bog`im sindromli bemorlarda RA rivojlanishi, asoratlarni oldini olish va kamaytirish uchun tibbiy yordamning turli bosqichlarida bemorlarni kiritish, davolash usullarini ishlab chiqish tibbiyotda hal qilinishi kerak bo'lgan vazifalar qatoriga kiradi.
Maqsad. TNF-a va IL6 yallig'lanish oldi sitokinlar darajasini baholash va ushbu ko'rsatkichlarning RA va nodifferensiallashgan artritda (NDA) diagnostik qiymatini o'rganish.
Materiallar va usullar: Tadqiqotga 103 bemor kiritilgan. Barcha bemorlar quyidagi guruhlarga ajratildi: asosiy guruhni RA (53 bemor) va NDA (50 bemor) bo'lgan bemorlar, nazorat guruhi deyarli sog'lom shaxslar (n=20) bo'lib, ular jinsi va yoshi bo'yicha RA va NDA guruhidagi bemorlar bilan taqqoslanadi.
Natijalar. Tadqiqotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, RA bilan og'rigan bemorlarda TNF-a darajasi 40% ga, IL6 esa NDA bemorlariga nisbatan 25% ga oshgan ($p<0,01$). I guruhdagi bemorlarda TNF-a ≥33,9 va IL6 ≥12,8 ning sezilarli darajada yuqori chastotasi kuzatildi, bu RA va NDAda ushbu ko'rsatkichlarning yuqori diagnostik aniqligi va o'ziga xosligini isbotlaydi.
Xulosa. Shunday qilib, NDA bosqichida RA ni erta aniqlash uchun TNF-a va IL6 yallig'lanish oldi sitokinlar darajasini o'rganish ushbu ko'rsatkichlarning yuqori diagnostik aniqligi va o'ziga xosligini isbotlaydi, bu kasallikni bashorat qilishga, asoratlar darajasini pasaytirishga yordam beradi.
Kalit so'zlar: Revmatoid artrit, nodifferensiallashgan artri, yallig`lanish oldi sitokinlari.

THE ROLE OF CYTOKINE STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND UNDIFFERENTIATED ARTHRITIS

Iskandarova F.I.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Abstract

Introduction. Today, one of the urgent problems of rheumatology remains the problem of diagnosing rheumatoid arthritis at the early stages of its development. Therefore, early diagnosis of autoimmune diseases, in particular the development of RA in patients with joint syndrome based on

immunological studies, the introduction of patients at various stages of medical care in order to prevent and reduce complications, and the development of treatment methods are among the tasks that need to be addressed in medicine.
Purpose. Assessment of the levels of proinflammatory cytokines TNF-α and IL6 and the study of the diagnostic value of these indicators in RA and NDA.
Materials and methods: 103 patients were included in the study. All the examined patients were divided into the following groups: the main group consisted of patients with RA (53 patients) and NDA (50 patients), the control group consisted of practically healthy individuals (n=20), comparable in gender and age with the group of patients with RA and NDA.
Results. An analysis of the studies showed that patients with RA had an increase in TNF-α levels by 40% and IL6 by 25% compared to patients with NDA (P<0.01). In group I patients, there was a significantly higher incidence of TNF-α ≥33.9 and IL6 ≥12.8, which proves the high diagnostic accuracy and specificity of these indicators in RA and HDA.
Conclusion. Thus, for the early detection of RA at the NDA stage, the study of the levels of proinflammatory cytokines TNF-α and IL6 proves the high diagnostic accuracy and specificity of these indicators, which contribute to predicting the disease and reducing the incidence of complications.
Key words: Rheumatoid arthritis, undifferentiated arthritis, pro-inflammatory cytokines.

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ

Искандарова Ф.И.
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Резюме
Введение. На сегодняшний день одной из актуальных проблем ревматологии остается проблема диагностики ревматоидного артрита на ранних этапах его развития. Поэтому ранняя диагностика аутоиммунных заболеваний в частности развитие РА у больных с суставным синдромом на основании иммунологческих исследований, введение больных на различных этапах медицинской помощи с целью профилактики и уменьшения осложнений, разработка методов лечения, относятся к числу задач, требующих решения в медицине.
Цель. Оценка уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6 и изучение диагностической ценности данных показателей при РА и НДА.
Материалы и методы: В исследование были включены 103 пациента. Все обследуемые пациенты были определены в следующие группы: основную группу состовляли больные с РА (53 больных) и НДА (50 больных), Группу контроля составили практически здоровые лица (n=20), сопоставимые по полу и возрасту с группой больных РА и НДА.
Результаты. Анализ исследований показал, что у больных с РА наблюдалось повышение уровня ФНО-α на 40%, а IL6 на 25% в сравнении в сравнении с пациентами НДА (P<0,01). У пациентов I группы наблюдалась значимо большая частота встречаемости ФНО-α ≥33,9 и IL6 ≥12,8, что доказывает высокую диагностическую точность и специфичность данных показателей при РА и НДА.
Заключение. Таким образом, для раннего выявления РА на этапе НДА исследование уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6, доказывает высокую диагностическую точность и специфичность данных показателей, которые способствуют прогнозированию заболевания, снижению частоты осложнений.

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

Введение. В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение роли цитокинов в патогенетических механизмах развития ревматоидного артрита (РА), ранней и дифференциальной диагностики заболевания, усовершенствование методов лечения и профилактики заболевания [1]. В связи с этим, у больных РА и недифференцированными артритами (НДА) является актуальным анализ уровней повоспалительных цитокинов, оценка значения иммунологических факторов в формировании тяжести течения заболевания, подбор оптимальных методов лечения, приобретает особое значение для проведение научных исследований, направленных на прогнозирование и диагностики заболевания на ранних этапах его формирования [3].

На ранней стадии заболевания, когда у человека еще нет видимых симптомов, в его крови уже могут быть повышены уровни различных веществ, которые вызывают воспаление. Это включает в себя провоспалительные цитокины, медиаторы воспаления и аутоантитела. В этот период можно обнаружить высокую концентрацию цитокинов и хемокинов, которые играют ключевую роль в развитии ревматоидного артрита [4].

Среди них есть как вещества, усиливающие воспаление, так и те, которые пытаются его уменьшить, а также специфические белки, стимулирующие выработку интерферона и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [7].

Одним из ключевых цитокинов считается фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкин 6 (IL6) [10]. Значительное повышение уровня экспрессии ФНО-α в очаге воспаления, а в ряде случаев и во всем организме, приводит к развитию различных аутоиммунных заболеваний в частности и РА [5].

Данные цитокины участвуют в активации различных сигнальных путей, таких как MAPK и NF-κB, что приводит к усиленной выработке провоспалительных цитокинов, увеличению экспрессии адгезионных молекул и активации остеокластов [12]. Также стимулируют продукцию металлопротеиназ, способствующих разрушению хрящевой ткани и суставных структур. Физиологически провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость сосудов, что вызывает отек тканей, а также активируют макрофаги и нейтрофилы, усиливая воспаление [8]. Гистологически в тканях наблюдается массивная инфильтрация воспалительных клеток, разрушение хряща и образование паннуса — ткани, которая постепенно замещает хрящевую поверхность сустава и вызывает его деформацию [6].

Таким образом, для раннего выявления РА на этапе НДА необходимо исследование уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6, которые способствуют прогнозированию заболевания, снижению частоты осложнений.

Цель исследования: оценка уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6 и изучение диагностической ценности данных показателей при РА и НДА.

Материалы и методы исследования.

Все клинические исследования были проведены на базе 1 — ой многопрофильной клиники СамГМУ в период 2022-2024 гг. В исследование были включены 103 пациента. Все обследуемые пациенты были определены в следующие группы:

— В I группу составили 53 пациента в возрасте 48,45±10,46 лет — 10 (18,9%) мужчин и 43 (81,1%) женщины, с диагнозом РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 г. Длительность заболевания в среднем составлял 71,22±28,37 месяцев.

— Во II группу были включены 50 пациентов — 2 (4,0%) мужчин, 48 (96,0%) женщины, средний возраст которых был 44,2±12,25 года. Данные пациенты были отнесены к группе

обследования с НДА и наблюдались в динамике в течении 12 месяцев до установления окончательного диагноза.

— Группу контроля составили практически здоровые лица (n=20), сопоставимые по полу и возрасту с группой больных РА и НДА.

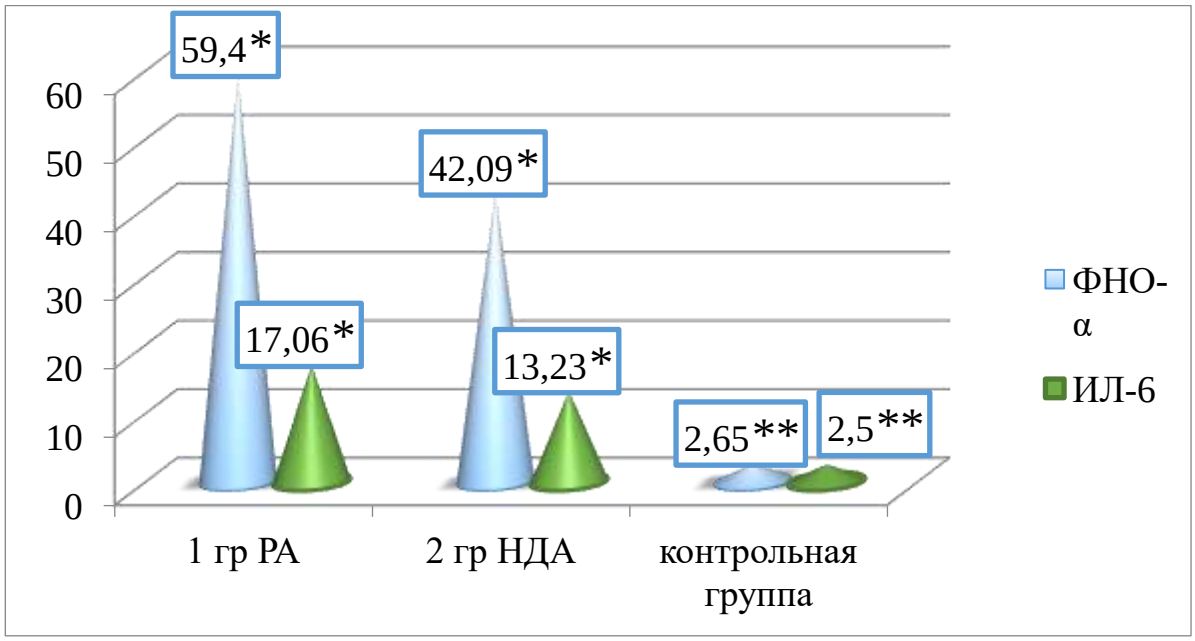
— Чтобы оценить уровни концентрации цитокинов ФНО-α и IL6 в сыворотке крови использовался метод цитофлуориметрии на двухлазерном системе Bio-PlexTM 2100 (Bio-Rad, США).

Для определения роли цитокинового статуса в течении заболеваний, было проведено обследование уровня прововоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6. Анализ показал (рис. 1), что течение РА очевидно сопровождается более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде значимо более высокого уровня цитокинов, так у пациентов I группы наблюдалось повышение уровня ФНО-α на 40%, а IL6 на 25% в сравнении в сравнении с пациентами II группы (P<0,01).

Анализ и управление собранными данными осуществлялись с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и SPSS версии 26. Показатели данных представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Для проверки статистической значимости различий между двумя выборками с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. Для оценки эффективности диагностического метода использовали анализ ROC, который позволяет визуализировать взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью теста.

Результаты исследования. Для определения роли цитокинового статуса в течении заболеваний, было проведено обследование уровня прововоспалительных цитокинов ФНО-α и IL6. Анализ показал (рис.1), что течение РА очевидно сопровождается более высоким уровнем воспалительных и аутоиммунных реакций, что нашло подтверждение в виде значимо более высокого уровня цитокинов, так у пациентов I группы наблюдалось повышение уровня ФНО-α на 40%, а IL6 на 25% в сравнении в сравнении с пациентами II группы (P<0,01).

Рисунок 1. Сравнительный анализ цитокинового статуса у пациентов I-II групп



Примечание: различия относительно данных между группами - * - p<0,01, ** - p<0,001

Для наглядного выражения соотношения между чувствительностью и

специфичностью определения ФНО-α, IL6 было проведено построение ROC-кривой у пациентов с РА и НДА.

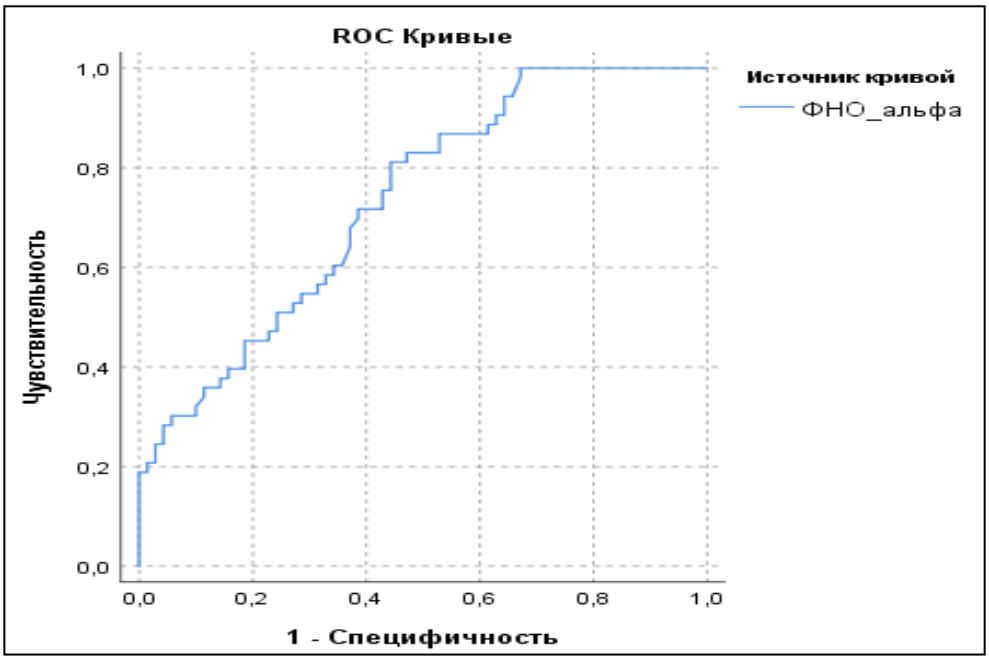


Рисунок 2. ROC-кривая диагностической эффективности уровня ФНО-α при РА и НДА (AUC=0,733).

Для наглядности использования ROC-анализа в определении диагностической ценности показателей ФНО-α при РА и НДА приводится пример графического и числового отображения данного статистического. В данном исследовании AUC-ROC (рис.2) площадь под кривой равна 0,733, что говорит о высокой диагностической эффективности этого метода.

При построении ROC-кривой и при анализе координат кривой (таб.1), было установлено, что в диагностике РА диагностическая значимость показателя - ФНО-α ≥33,9 пг/мл, при чувствительности - 71,7% и специфичности – 61,4%.

Таблица 1. Диагностическая ценность градаций содержания ФНО-α в диагностике РА

Координаты кривой		
TNFα (пг/мл)	Чувствительность	1 - Специфичность
13,6900	0,943	0,643
14,8950	0,925	0,643
15,9250	0,906	0,643
16,2850	0,906	0,629
16,5350	0,887	0,629
17,1700	0,887	0,614
17,8650	0,868	0,614
18,3600	0,868	0,600
18,9600	0,868	0,586
19,3600	0,868	0,571
19,5500	0,868	0,557
19,9200	0,868	0,543

20,2200	0,868	0,529
20,4500	0,849	0,529
21,6000	0,830	0,529
23,1500	0,830	0,514
23,9250	0,830	0,500
24,9250	0,830	0,486
25,9200	0,830	0,471
26,8400	0,811	0,471
27,7200	0,811	0,457
29,2000	0,811	0,443
30,5500	0,792	0,443
30,7000	0,774	0,443
31,6000	0,755	0,443
32,4500	0,755	0,429
32,5050	0,736	0,429
32,6050	0,717	0,429
33,1500	0,717	0,400
33,9000	0,717	0,386
34,4500	0,698	0,386
34,7500	0,679	0,371

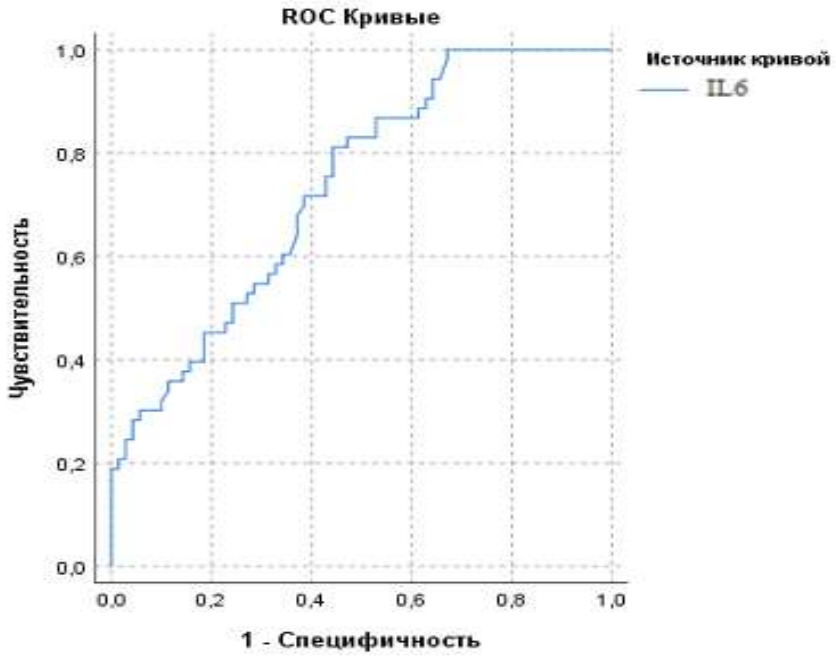


Рисунок 3. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL6 при РА и НДА (AUC=0,814).

Для оценки диагностической ценности показателей IL6 при РА и НДА, использовался ROC-анализ, результаты которого представлены как визуально, так и численно. В ходе исследования площадь под кривой ROC (AUC-ROC), равная 0,814 на рисунке 3, демонстрирует высокую эффективность данного метода в диагностировании, подтверждая его высокую чувствительность и специфичность при различении этих двух состояний.

При построении ROC-кривой и при анализе координат кривой (таб.2), было установлено, что в диагностике РА диагностическая значимость показателя - IL6 ≥12,8 пг/мл, при чувствительности - 75,5% и специфичности – 70,0%.

Таблица 2. Диагностическая ценность градаций содержания IL6 в диагностике РА

Координаты кривой		
IL6 (пг/мл)	Чувствительность	1 - Специфичность
8,8000	1,000	0,586
9,1500	0,981	0,571
9,5000	0,981	0,557
9,6200	0,981	0,514
9,7200	0,981	0,500
10,0950	0,943	0,500
10,5950	0,925	0,500
10,9400	0,925	0,471
11,1100	0,925	0,457
11,1700	0,925	0,443
11,2350	0,906	0,443
11,3350	0,906	0,429
11,4500	0,906	0,414
11,5500	0,887	0,371
11,7000	0,868	0,343
11,8900	0,849	0,343
12,0400	0,849	0,329
12,2500	0,830	0,329
12,4250	0,811	0,329
12,4750	0,792	0,329
12,5500	0,792	0,314
12,6250	0,774	0,314
12,7750	**0,755**	**0,300**
13,0000	0,736	0,300
13,1050	0,717	0,286
13,1550	0,717	0,271
13,3000	0,698	0,257
13,4500	0,679	0,243

13,5500	0,679	0,214
13,6500	0,660	0,214

Анализ ROC-кривых, проведенный с целью определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА показал (таб.3), что высокой чувствительностью и относительно высокой специфичностью в диагностике РА обладали определение уровня ФНО-α ≥33,9 пг/мл, IL6≥12,8 пг/мл.

Таблица 3. Итоговая таблица ROC-анализа параметров гуморального иммунитета и цитокинового профиля при РА

№	Показатели	Диагности-ческое значение	AUC	Чувствитель-ность (%)	Специфич-ность (%)
1	ФНО-α (пг/мл)	≥33,9	0,733	71,7	61,4
2	IL6 (пг/мл)	≥12,8	0,814	75,5	70,0

После определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА, было проведено сравнительное исследование показателей ФНО-α, IL6 у пациентов I-II групп (таб.4). Как видно из таблицы, у пациентов с РА наблюдалась значимо большая частота встречаемости ФНО-α ≥33,9 (χ^2=4,24; P=0,039; OR=2,34; CI 95%: 1,03-5,29) и IL6 ≥12,8 (χ^2=11,94; P=0,001; OR=4,25; CI 95%: 1,83-9,85), что доказывает высокую диагностическую точность и специфичность данных показателей при РА и НДА.

Таблица 4. Сравнительная характеристика диагностических диапазонов ФНО-α, IL6 у пациентов I-II групп

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		χ2	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
ФНО-α ≥33,9 (пг/мл)	38	71,7	26	52,0	4,24	0,039	2,34	1,03	5,29
IL6 ≥12,8 (пг/мл)	40	75,5	21	42,0	11,94	0,001	4,25	1,83	9,85

Таким образом, установленное высокое значение площади AUC во всех вышеприведенных параметрах, доказывает высокую диагностическую значимость определения данных параметров цитокинового профиля в диагностике РА и НДА.

Список литературы.

1. Chen Z. et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis //Nature Reviews Rheumatology. – 2019. – Т. 15. – №. 1. – С. 9-17.

2. Ismagilovna I. F. FEATURES OF THE MANIFESTATION OF ARTICULAR SYNDROME IN RHEUMATOID ARTHRITIS //Confrencea. – 2023. – Т. 4. – №. 04. – С. 150-151.

3. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention. Arthritis Rheum. 2016;68:779-88.doi: 10.1002/art.39603

4. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2021 Oct 10;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922. PMID: 34681582; PMCID: PMC8539723.

5. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (6): 685–699.
6. Алиева К. К., Ахмедова Н. А., Арипов Ш. Ш. Прогнозирование риска переломов у женщин фертильного возраста с ревматоидным артритом : дис. – Санкт-Петербург, 2022.
7. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЕГО ЗНАЧИМОСТЬ В РАЗВИТИИ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):797-806.
8. Искандарова Ф. И. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЕГО РАЗВИТИЯ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2025. – №. 21 [2]. – С. 219-221.
9. Исмоиловна И.Ф. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом и его коррекция генно-инженерными биологическими препаратами. – 2022.
10. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник РАМН. 2015; 70 (2): 169–182. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310)
11. Шодикулова, Г. З., Бабамурадова, З. Б., & Искандарова, Ф. И. (2024). Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов в изучении особенностей развития и течения недифференцированного артрита на этапах развития ревматоидного артрита. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, *3*, 2.
12. Юлдашева Г.Б. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ // Экономика и социум. 2023. №4-1 (107). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-4 (дата обращения: 19.09.2024).