

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК (612.017.1:616-056.43):616.13-004.6:615

В.С. Ширинский, И.В. Ширинский

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В РЕШЕНИИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ЗАДАЧ

НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск)

Достижения в понимании биологии цитокинов, их роли в развитии различных заболеваний, успехи анти-цитокиновой терапии привели к предположению, что цитокины можно использовать в качестве биомаркеров для решения разнообразных клинических задач. Целью этого обзора является обобщение данных литературы и результатов собственных исследований, касающихся использования цитокинов в качестве биомаркеров для оценки «бремени» болезни, прогноза заболевания, постановки диагноза и предсказания ответа на лечение.

Ключевые слова: биомаркеры, цитокины

DEFINING CYTOKINES CONTENTS IN SOLVING MAIN CLINICAL ISSUES

V.S. Shirinskiy, I.V. Shirinskiy

Research Institute of Clinical Immunology SB RAMS, Novosibirsk

Breakthroughs in cytokine biology, appraisal of their importance in many diseases, and successes of anti-cytokine therapy have lead to an assumption that cytokines can be used as biomarkers in various clinical settings. The aim of this review is to discuss some data from the literature and our own data pertaining to the use of cytokines as biomarkers for the assessment of disease burden, prognosis, diagnosis, and prediction of response to treatment.

Key words: biomarkers, cytokines

В распоряжении клинициста имеется множество лабораторных тестов. Часто они могут дать полезные сведения для решения основных клинических задач, если к полученным данным относится критически. Если результаты обследования используются бездумно, они в лучшем случае будут бесполезными, а в худшем — дезориентирующими и даже опасными. Исследование должно проводиться для того, чтобы своевременно поставить диагноз, назначить адекватную терапию и определить прогноз течения болезни.

Открытие цитокинов, изучение их роли в физиологических процессах, патогенезе различных заболеваний, успешное применение цитокинов и антицитокинов в лечении вселило надежду на то, что цитокины могут быть высокоинформативны для диагностических и прогностических целей и способны пополнить арсенал тестов, используемых в клинической практике.

Целью настоящего сообщения является анализ данных литературы и собственных данных об оценке содержания сывороточных цитокинов как информативных биомаркеров.

Биомаркер — это любая молекула, свидетельствующая о наличии и/или интенсивности биологического (патологического) процесса; содержание биомаркера обычно напрямую связано с клиническими проявлениями и исходом конкретной болезни [11].

Биомаркеры могут быть факторами риска развития заболевания, диагностическими тестами и прогностическими факторами. Они могут помогать оценивать бремя болезни и быть критериями оценки исхода лечения.

По мнению Z.J. Sahab et al. «идеальный биомаркер» должен отвечать следующим характеристикам [9]:

- быстрое и недорогое определение;
- легкая регистрация в доступных образцах (например, моче, сыворотке);
- специфичное повышение (снижение) концентрации при определенном заболевании;
- отсутствие «перекреста» в содержании биомаркера у нелеченных пациентов и у здоровых людей;
- незначительная вариация концентрация биомаркера у здоровых людей;
- содержание биомаркера коррелирует с общим бременем болезни, но не подвержено влиянию сопутствующих заболеваний и коморбидных факторов;
- концентрация биомаркера связана с установленными клинико-морфологическими параметрами болезни, оказывающими влияние на качество и продолжительность жизни;
- содержание биомаркера быстро изменяется в ответ на специфическое лечение;

• значительное отклонение концентрации биомаркера от референтных значений в контрольной популяции обладает достаточной предсказательной способностью в отношении, риска, тяжести болезни и прогноза.

На примерах нескольких исследований рассмотрим, насколько информативно определение содержания цитокинов в периферической крови как факторов риска развития заболевания. Напомним, что факторы риска — это генетические особенности организма или внешние воздействия, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания [12].

Так, в работе J. Danesh et al. были обобщены данные 17 проспективных исследований, оценивавших повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении базового и усредненного, зарегистрированного в течение длительного времени содержания ИЛ-6 в сыворотке на два стандартных отклонения. Было показано, что в обоих случаях относительный риск увеличивается на 1,61 (95 % ДИ 1,42–1,83) и 3,34 (95 % ДИ 2,45–4,56), соответственно [5]. Y. Rho et al. изучали ассоциацию содержания различных медиаторов воспаления и кальция в коронарных артериях у больных ревматоидным артритом (РА) и здоровых людей. Авторами установлено, что повышенное содержание таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-4 и ФНО свидетельствует о высоком риске субклинического течения атеросклероза коронарных артерий у больных РА [7].

Определение содержания сывороточных цитокинов для постановки диагноза не нашло применения в клинической практике, вследствие низкой специфичности тестов. Напомним, что диагностические тесты — показатели необходимые (высокоспецифичные и высокочувствительные) и полезные (высокочувствительные) для правильной постановки диагноза [12]. Предпринимались попытки использования определения содержания p55 TNF — рецептора как метода скрининга для диагностики некоторых вариантов аутовоспалительных заболеваний [6], которые были оставлены

вследствие вариабельности показателя и трудностей его интерпретации. Уместно напомнить слова из нестареющей книги Роберта Хэгглина «Дифференциальная диагностика внутренних болезней» «В кабинете врача диагноз устанавливается по данным анамнеза более чем в 50 % случаев, на основании клинического исследования примерно в 30 % случаев, и по лабораторным данным — приблизительно в 20 % случаев [1].

В ряде случаев определение содержания цитокинов может характеризовать «бремя болезни» — степень ее тяжести, отражающее уровень физического, умственного и социального неблагополучия [3].

Примером оценки бремени болезни с помощью определения содержания сывороточных цитокинов может быть работа F. Bozza et al., в которой авторы использовали гКСФ, ИЛ-8, ИЛ-6 для определения тяжести сепсиса. Показано, что определение уровня всех трех цитокинов может высокоинформативно предсказывать сохраняющуюся органную дисфункцию в течении трех дней течения сепсиса [4], поскольку площадь под кривой колеблется от 0,679 до 0,700 — клинически значимые значения.

Информативность цитокинов при оценке исходов лечения. Исходы любого вмешательства могут быть оценены с помощью истинных клинических критериев (летальность, инвалидизация, обострение и др.) и косвенных (суррогатных) — определение содержания цитокинов и других биомаркеров [12]. Принято считать, что применение в качестве первичных конечных точек истинных клинических исходов более информативно чем суррогатных критериев при выявлении эффективности новых видов лечения. Использование суррогатных критериев как первичных конечных точек повышает риск получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Несколько примеров.

Ранее нами была показана снижение интегрального показателя активности РА DAS 28 (истинный клинический исход) к концу 12-й недели приема симвастатина [2]. Было отмечено снижение к концу лечения содержания сывороточного ИЛ-17

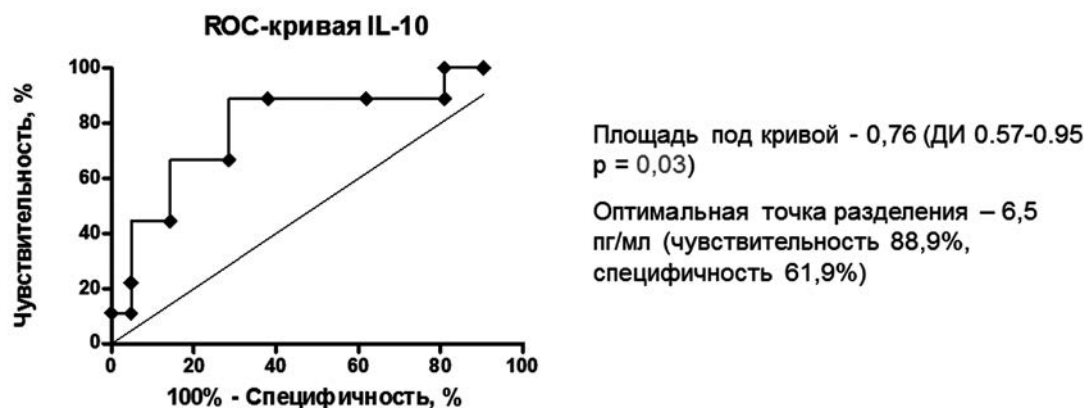


Рис. 1. Изучение операционных характеристик сывороточного IL-10 для предсказания ответа на симвастатин у больных РА.

(суррогатный биомаркер), а уровни ИЛ-10, ИФН, ТНФ, ИЛ-6, ИЛ-8 не изменились [10]. Содержание сывороточного ИЛ-6 к концу лечения статистически значимо уменьшилось только в группе пациентов ответивших на лечение симvastатином (рис. 1).

Эти примеры лишний раз свидетельствуют о том, что при оценке так называемой «клинико-иммунологической» эффективности нового вмешательства первичной конечной точкой должен быть истинный клинический критерий.

Предсказание будущего течения болезни — важный элемент развернутого клинического диагноза. Прогностические факторы помогают у пациентов с одной болезнью предсказать ее различные исходы (смерть, осложнения, инвалидность и др.). В исследовании T. Rooney et al. показано, что повышенное содержание сывороточного ИЛ-6, но не ИЛ-1 и ФНО, может служить предиктором рентгенологической прогрессии при лечении больных РА препаратами анти-ФНО и анти-ИЛ-1 [8].

Таким образом, цитокины, как другие биологические молекулы могут быть использованы для решения ключевых клинических задач. Степень их информативности зависит от того, какую задачу с помощью определения цитокинов, необходимо решать. От этого зависит востребованность этого вида биомаркеров в практике врача. В любом случае методы оценки цитокинов должны удовлетворять следующим требованиям:

- валидности;
- воспроизводимости;
- преимуществом перед другими биомаркерами;
- доступностью;
- экономичностью.

В заключение следует сказать, что возможности определения цитокинов с диагностической и прогностической целью далеко не исчерпаны. Есть основания надеяться, что наряду с открытием новых цитокинов перечень информативных биомаркеров будет пополняться за счет и этих молекул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. — М.: Инженер, 1993. — 794 с.
2. Ширинский И.В., Желтова О.И., Соловьева Н.Ю., Ширинский В.С. и др. Эффективность и безопасность симvastатина при ревматоидном

артрите: открытое контролируемое исследование // Мед. иммунология. — 2007. — № 4—5. — С. 477—482.

3. Bauer D.C., Hunter D.J., Abramson S.B., Atur M. et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach // Osteoarthritis Cartilage. — 2006. — Vol. 14. — P. 723—727.

4. Bozza F.A., Salluh J.I., Japiassu A.M., Soares M. et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis // Crit Care. — 2007. — Vol. 11. — P. 49.

5. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G., Sarwar N. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review // PLoS Med. — 2008. — Vol. 5. — P. 78.

6. Gattorno M., Federici S., Pelagatti M.A., Caorsi R. et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood // J. Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 28. — Suppl. 1. — P. 73—83.

7. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A., Solus J. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 61. — P. 1580—1585.

8. Rooney T., Roux-Lombard P., Veale D.J., FitzGerald O. et al. Synovial tissue and serum biomarkers of disease activity, therapeutic response and radiographic progression: analysis of a proof-of-concept randomised clinical trial of cytokine blockade // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69. — P. 706—714.

9. Sahab Z.J., Semaan S.M., Sang Q.X. Methodology and applications of disease biomarker identification in human serum // Biomark Insights. — 2007. — Vol. 2. — P. 21—43.

10. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyova N.Y., Kozlov V.A. et al. Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment // Scand. J. Rheumatol. — 2009. — Vol. 38. — P. 23—27.

11. Syversen S.W., Landewe R., van der Heijde D., Bathon J.M. et al. Testing of the OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage in rheumatoid arthritis: a systematic literature search on 5 candidate biomarkers // J. Rheumatol. — 2009. — Vol. 36. — P. 1769—1784.

12. Fletcher R.H., Fletcher S.W. Clinical Epidemiology. The Essentials, 4th ed. — Baltimore: Lipincott Williams and Wilkins, 2005. — 288 p.

Сведения об авторах

Ширинский Иван Валерьевич — ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, доктор медицинских наук (630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14; тел.: 3832282547)

Ширинский Валерий Степанович — заведующий лабораторией, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН (630049, г. Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 179, кв. 75; тел.: 228-2597, факс: 2282597)