

Иванов Д.В., Соколова Л.А., Гусев Е.Ю., Камкина Л.Н., Плеханова Н.О.

Сравнительный анализ системной воспалительной реакции при ревматических заболеваниях

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Ivanov D.V., Sokolova L.A., Gusev E.U., Kamkina L.N., Zhuravleva U.A.

Comparative analysis of systemic inflammation reaction in rheumatic diseases

Резюме

Проведено сравнительное исследование показателей хронического системного воспаления при анкилозирующем спондилите (АС), ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ). Исследовались показатели IL-6, IL-8, IL-10, С-РР. Рассчитывался интегральный показатель коэффициента реактивности (КР). Значения исследуемых цитокинов были достоверно выше при СКВ, чем при АС и РА, а уровень С-РР достоверно выше при АС и РА, и значения КР также достоверно выше при СКВ. Таким образом, у больных СКВ цитокинемия выражена в значительно большей степени, чем при АС и РА. Состояние системы цитокинов при СКВ представляется дисрегулируемым и, возможно, отражает состояние гиперстимуляции клеточных элементов, вовлеченных в воспалительную реакцию на фоне ограничения действия их на уровне клетки, как протективного механизма. Наличие СВ выявлено у большинства пациентов с СКВ, в то время как АС и РА характеризуются только умеренными проявлениями СВР.

Ключевые слова: системное воспаление, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка

Summary

The objective of research is to compare systemic inflammation reaction in ankylosing spondylitis (AS), Rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). Plasma levels of interleukine 6, 8, 10, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF α) were determined in RA, AS and SLE patients using immunochemiluminescence method. The integral reactivity coefficient (RC) was calculated. In SLE patients the CRP level was significant lower then in RA and AS patients. The levels of IL-6, IL-8, IL-10, TNF α were higher in SLE then in AS and RA. The RC value in SLE group was higher then in AS and RA groups. The pathological process in SLE is characterized by systemic inflammation at majority of patients, while in AS and RA it is possible to assume the presence of systemic inflammation in the part of patients at more moderate signs of SIR.

Keywords: systemic inflammation, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus

Введение

Ревматические заболевания продолжают оставаться важной проблемой современного здравоохранения [1]. Поражая людей молодого трудоспособного возраста, данная группа болезней оказывает негативное влияние на работоспособность, получение образования, создание семьи [1]. Неуклонно прогрессируя, ревматические заболевания приводят к стойкой потере трудоспособности [1, 2]. Расходы общества на пациентов с данной патологией сравнимы с затратами на ведение больных ишемической болезнью сердца [1]. Эффективное лечение ревматических заболеваний является полностью не решенной задачей. Использование современных лекарственных средств сопряжено со значительными проблемами как медицинского, так и социально-экономического плана. В связи с этим остается необходимость в создании ра-

циональных лечебно-диагностических алгоритмов и новых методов терапии, в связи с чем, изучение патогенетических механизмов ревматических заболеваний и методов их оценки является важной задачей современной медицинской науки.

К наиболее распространенным ревматическим заболеваниям относятся ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и системная красная волчанка (СКВ) [1, 2, 3]. Данные заболевания характеризуются относительно высокой распространенностью, тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, а также сложным дорогостоящим лечением. Этиология многих ревматических заболеваний, в том числе, АС, РА и СКВ, ассоциирована с развитием иммунопатологической реакции, приводящей к системной альтерации тканей и органов аутоантителами, иммунны-

ми комплексами, аутореактивными клонами иммунокомпетентных клеток [1, 2, 3, 4]. Их биологические эффекты обуславливают возникновение системного воспалительного ответа, что приводит к процессам экссудации, инфильтрации тканей, микроциркуляторным расстройствам и патологии системы гемостаза [2, 3, 4]. Медиаторы воспаления, поступающие в периферическую кровь, оказывают системные эффекты на костный мозг, центральную нервную систему, печень и другие органы, способствуя развитию пирогенных реакций, анемий, тромбоцитопений, изменений метаболизма, острофазового ответа [4, 5, 6]. Таким образом, при иммунопатологических ревматических заболеваниях имеют место такие патологические процессы, как системная воспалительная реакция (СВР) и системное воспаление (СВ) – типовой патологический процесс интегрирующий определённую степень развития СВР и ряд других патогенетических феноменов (более частных процессов) [5, 6, 7, 8]. Особенности этиологии, патогенеза и клиники данных заболеваний позволяют предположить разную выраженность СВР для каждой нозологической формы. Для выявления отличительных и сходных черт СВР при АС, РА и СКВ, а также для разработки лечебно-диагностических алгоритмов, основанных на непосредственной оценке медиаторов воспаления, важное значение приобретает сравнительный анализ СВР при указанных заболеваниях с точки зрения теории СВ как типового патологического процесса с использованием интегральных показателей [5, 6, 7, 8, 9].

Цель исследования – провести сравнительный анализ СВР при АС, РА и СКВ на основании определения в плазме крови показателей ключевых медиаторов воспаления и расчета интегрального параметра (коэффициента реактивности) КР.

Материалы и методы

Обследовано три группы пациентов – с АС, РА и СКВ. Группа пациентов с АС состояла из 25 человек – 20 мужчин и 5 женщин. Диагноз АС ставился на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984г.). Медиана возраста составила 44; 36–52 года (здесь и далее, Me, 25 и 75 перцентили) – от 17 до 72 лет. Длительность заболевания – от 1,5 до 46 лет.

Группа пациентов с РА состояла из 25 человек – 11 мужчин и 15 женщин. При постановке диагноза использованы диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (1987г.). Медиана возраста составила 48; 38–59 лет (от 32 до 79 лет). Длительность заболевания – от 1 до 52 лет.

Группа пациентов с СКВ состояла из 49 человек – 3 мужчин и 46 женщин. Диагноз РА ставился на основании диагностических критериев американской ревматологической ассоциации (1982г.). Медиана возраста составила 44; 36–52 года (от 38 до 66 лет). Длительность заболевания – от 1 до 26 лет.

В контрольную группу вошли 50 практически здоровых доноров станции переливания крови «Сангвис» г. Екатеринбург – мужчин 26, женщин 24; медиана возраста составила 40; 37–49 лет (от 18 до 55 лет).

Методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immu,ite 2000 в плазме крови пациентов определены уровни цитокинов интерлейкина (IL)-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли α (TNF α), С-реактивного протеина (CRP). На основании концентраций указанных медиаторов рассчитывался интегральный показатель КР (патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006), представляющий собой шкалу от 0 до 16 баллов. Каждому из параметров с учетом его биологических особенностей и диагностической значимости присваивались дозовые диапазоны значений. Точкой отсчёта при этом являлась верхняя граница предельно допустимых значений (ПДЗ) нормы для каждого фактора. Определялась кратность её превышения. Каждому диапазону концентраций показателя присваивали определённое значение индивидуального индекса реактивности. Затем в результате суммирования трех наибольших индексов реактивности вычисляли значения интегральных КР.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statsoft Statistica 6.0 for Windows. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна–Уитни для количественных данных, χ^2 и точному критерию Фишера – для качественных данных. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Признаки наличия СВР выявлены во всех исследуемых группах. Однако имеются существенные различия по экспрессии медиаторов воспаления. Результаты сравнительного анализа уровней и частот превышения ПДЗ исследуемых показателей приведены в таблицах 1 и 2.

В группе пациентов с АС имелось достоверное повышение показателей CRP, IL-6, IL-8, TNF α относительно лиц контрольной группы. Показатель и частота превышения ПДЗ CRP достоверно не отличались от значений в группе больных РА, но были достоверно выше, чем у пациентов с СКВ. Уровень и частота превышения ПДЗ IL-6 при АС были достоверно ниже, чем у пациентов с РА и СКВ. По показателю IL-8 не выявлено достоверных различий с группой РА, но относительно пациентов с СКВ плазменный уровень и частота превышения ПДЗ были достоверно ниже. Значения IL-10 у большинства пациентов не превышали уровень чувствительности прибора. Повышение содержания данного цитокина отмечено лишь у одного пациента. По содержанию TNF α между группами АС и РА достоверных различий не выявлено, но уровень данного цитокина был у пациентов с АС был достоверно ниже, чем при СКВ. Частота превышения ПДЗ TNF α у больных АС выше, чем при РА, но ниже, чем в группе пациентов с СКВ.

В группе больных РА выявлено повышение уровней CRP, IL-6, IL-8, TNF α относительно лиц контрольной группы. Показатель CRP по уровню и частоте превышения ПДЗ не отличался от значений у пациентов с АС, но был выше, чем при СКВ. Уровень и частота превышения ПДЗ IL-6 в группе больных РА были достовер-

Таблица 1. Сравнение сывороточных уровней показателей воспалительной реактивности у больных АС, РА, СКВ

Показатель	Исследуемая группа	Ме, 25 и 75 процентиля	min	max	p
CRP (мг/дл)	АС	0,87; 0,61–2,1	0,06	7,25	$p_1=0,2337$ $p_2=0,00030384$ $p_3=0,000019046$
	РА	1,93; 0,89–2,65	0,11	5,84	
	СКВ	0,35; 0,13–0,85	0,02	5,26	
IL-6 (пг/мл)	АС	2,4; 2–6,2	2	23,4	$p_1=0,0003$ $p_2=0,000000213$ $p_3=0,001965148$
	РА	11,95; 3,6–24,9	2	82,5	
	СКВ	58,7; 8,8–165	2	12560	
IL-8 (пг/мл)	АС	5,4; 5–7,1	2	88,5	$p_1=0,1254$ $p_2=0,0000000003$ $p_3=0,000000005$
	РА	7,15; 5–16,2	2	232	
	СКВ	588; 131–1942	5	35350	
TNF α (пг/мл)	АС	10,3; 8,1–12,7	5,4	61,1	$p_1=0,1207$ $p_2=0,00000001$ $p_3=0,00000001$
	РА	6,35; 6,9–11,4	4	18,9	
	СКВ	69,5; 36,2–144	4	1654	
Коэффициент реактивности (балл)	АС	1,5; 1–3	0	7	$p_1=0,13$ $p_2=0,0000000139$ $p_3=0,0000010336$
	РА	4; 2–5	0	8	
	СКВ	10; 7–11	0	15	

p_1 – достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и РА

p_2 – достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и СКВ

p_3 – достоверность различий между значениями показателей пациентов РА и СКВ

Таблица 2. Распределение индекса массы тела по возрастным группам (в % от общего числа обследованных на ИМТ, N =23)

Показатель	ПДЗ	Частота повышения в группе АС	Частота повышения в группе РА	Частота повышения в группе СКВ	p
CRP	До 1мг/дл	48% (12/25)	72% (18/26)	20% (10/49)	$p_1=0,0833$ $p_2=0,0140$ $p_3=0,000$
IL-6	До 5 пг/мл	32% (8/25)	65% (17/26)	80% (39/49)	$p_1=0,0171$ $p_2=0,0001$ $p_3=0,0000$
IL-8	До 10 пг/мл	20% (5/25)	35% (9/26)	92% (45/49)	$p_1=0,2423$ $p_2=0,0000$ $p_3=0,0010$
TNF α	До 8пг/мл	76% (19/25)	46% (12/26)	94% (46/49)	$p_1=0,0291$ $p_2=0,0261$ $p_3=0,0000$
IL-10	До 5 пг/мл	4% (1/25)	0% (0/26)	24%(12/49)	$p_1=0,2940$ $p_2=0,0285$ $p_3=0,0059$
KP	До 1 балла	56% (14/25)	77% (20/26)	92% (45/49)	$p_1=0,1131$ $p_2=0,0003$ $p_3=0,0306$

p_1 – достоверность различий между группами больных АС и РА

p_2 – достоверность различий между группами больных АС и СКВ

p_3 – достоверность различий между группами больных РА и СКВ

но выше, чем у больных АС, но ниже, чем при СКВ. По показателю IL-8 достоверных различий между группами РА и АС не выявлено. Но значения частоты превышения ПДЗ и концентрации в плазме указанного цитокина при РА были ниже, чем в группе больных СКВ. Уровни IL-10 у всех пациентов с РА не превышали нижних пределов чувствительности прибора. Между группами РА и АС не выявлено различий по содержанию TNF α , в то же время частота превышения ПДЗ данного цитокина при РА была ниже, чем у больных АС. Однако значения показателя TNF α при РА достоверно ниже, чем в группе больных СКВ.

Группа пациентов с СКВ характеризовалась повышением уровней CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α относительно лиц контрольной группы. Обращает на себя внимание тот факт, что значения плазменных уровней исследуемых цитокинов у значительной части пациентов (51% - для повышения хотя бы одного из исследуемых показателей) повышены в десять и более раз. Содержание в плазме крови и частоты превышения ПДЗ IL-6, IL-8, TNF α у данной категории пациентов превосходят значения данных показателей в группах АС и РА. Важной особенностью системы цитокинов при СКВ явилось наличие у 24% пациентов превышающих ПДЗ уровней IL-

10. До сих пор точно не установлено, какие клетки вносят наибольший вклад в синтез данного медиатора при СКВ, однако отмечается его роль в активации аутореактивных В-лимфоцитов и усилении продукции аутоантител [19]. Другим существенным отличием СВР в группе больных СКВ явилось отсутствие повышения уровней CRP у большинства пациентов. Значения концентрации и частота превышения ПДЗ указанного показателя у данной категории пациентов достоверно ниже, чем в остальных исследуемых группах, несмотря на то, что при СКВ отмечены самые высокие значения основного индуктора синтеза CRP, а именно, IL-6. Считается, что отсутствие повышенных уровней CRP является характерной особенностью острофазового ответа при СКВ [1, 14, 20]. Появление высоких значений этого показателя у данной категории пациентов объясняется присоединением инфекции, в то же время CRP, определяемый высокочувствительными методами, отмечается у большинства пациентов с СКВ [1, 20]. С этим связано повышение данного показателя в нашем исследовании относительно лиц контрольной группы.

Для интегральной оценки выраженности СВР на основании значений всех пяти исследуемых показателей рассчитывали значения шкалы КР у каждого пациента. Наиболее высокие значения данного показателя выявлены в группе пациентов с СКВ, они достоверно выше, чем при РА и АС, медиана значений составила 10 баллов (от 0 до 15). При АС и РА уровни данного параметра достоверно не различались, медианы значений составили 1 (от 0 до 7) и 4 (от 0 до 8) соответственно. Наибольшая частота превышения ПДЗ КР (>1 балла) также наблюдалась при СКВ и составила 92%. Между группами АС и РА достоверных различий не выявлено. Частота превышения ПДЗ КР при РА составила 77%, а при АС – 56%.

Во всех исследуемых группах у большинства пациентов КР был более единицы, что говорит о наличии СВР. Данный патологический процесс, выявленный при всех исследуемых заболеваниях, наиболее выражен у больных с СКВ. В той же группе пациентов СВР диагностируется наиболее часто. На основе анализа уровней исследуемых показателей и значений КР можно предположить развитие хронического варианта СВ у значительной части пациентов данной группы. При СКВ показатели цитокинов в несколько десятков раз превосходят ПДЗ (51% - частота превышения ПДЗ в 10 и более раз хотя бы по 1 исследуемому показателю). Столь высокие плазменные уровни цитокинов, возможно, отражают дисрегуляцию иммунной системы и гиперстимуляцию клеточных элементов, вовлеченных в воспалительный процесс. Сходные значения содержания медиаторов воспаления характерны для острого варианта СВР при таких заболеваниях, как сепсис [8]. Важным сходством с острым вариантом СВ является также повышение уровня IL-10 у значительной части пациентов СКВ. В то время, как СВ при острых заболеваниях инициирует развитие полиорганной недостаточности и других критических осложнений, при СКВ патологический процесс, индуцирующий появление сходных уровней цитокинов, не сопровождается

такой тяжестью клинических проявлений. Возможно, что в данном случае лиганд-рецепторные эффекты цитокинов ограничиваются протективными в отношении развития клеточного стресса механизмами на уровне клетки. Вероятно, развитие этих, пока ещё не выясненных, механизмов требует длительной адаптации клеток к высоким уровням гиперцитокинемии.

РА и АС характеризуются сходными значениями показателей цитокинов и КР, что говорит о примерно равной выраженности СВР. Различия в экспрессии IL-6 и TNF α , возможно связаны с особенностями этиологии и патогенеза данных заболеваний.

Данные настоящего исследования, в основном, согласуются литературными материалами. Исследования цитокинового профиля больных РА показали высокие уровни TNF α [9, 8, 10, 11, 12], IL-6 [14, 8], CRP [1, 3, 4]. Сообщается о повышении TNF α [15, 16, 17, 18], IL-6, [15, 16] C-RP [1, 15, 17, 18] у пациентов с АС. В своём обзоре Rahman (2003г.) указывает на повышенные уровни как IL-10, так и TNF α при СКВ [19]. Глазнова Т.В. в своём исследовании (2002г.) выявила повышенную способность клеток больных с РА и СКВ к синтезу IL-6, TNF α и IL-10 [4]. Исследование Gratacos J. (1994г.), посвященное сравнению уровней TNF α и IL-6 у пациентов с АС и РА [16], показало, что уровни указанных цитокинов были достоверно выше при РА, чем при АС. В нашем исследовании значения содержания IL-6 было достоверно выше при РА, не было найдено достоверных различий концентраций TNF α при АС и РА. В исследовании Laski J.K. (1997г.) проведено сравнение уровней IL-10 и IL-6 при РА и СКВ. Выявлены высокие уровни исследуемых цитокинов при всех исследуемых заболеваниях. Также в данной работе показано, что уровень CRP при РА и СКВ был достоверно выше, чем в контрольной группе, в то время как при РА значения данного показателя превышали уровни CRP при СКВ, что соответствует данным настоящего исследования. Возможно, что разная выявляемость превышения норм содержания цитокинов обусловлена различными методами исследования [20]. В работе С. Gabay (1993г.) также продемонстрировано, что содержание IL-6 достоверно выше у больных СКВ, чем у пациентов с РА. В то же время значения показателя CRP достоверно ниже, и корреляции между данными двумя показателями в группе больных СКВ не выявлено, в отличие от РА [14].

Данное исследование показало большую вариабельность колебаний значений исследуемых показателей при АС, РА и СКВ, так и внутри каждой группы (характерно выраженная нелинейность, ненормальность распределения). В этом отношении интегральная шкала - КР даёт более целостное представление о характере СВР и позволяет эффективно мониторировать её значения у каждого пациента.

Выводы

Иммунопатологические ревматические заболевания АС, РА, СКВ характеризуются развитием у большинства пациентов СВР, характеризующейся повышением плаз-

менных уровней цитокинов и, у части пациентов, острофазным ответом. При АС и РА частные и интегральные значения СВР выражены примерно одинаково и характеризуется умеренными значениями уровней цитокинов в плазме крови (IL-6, IL-8, TNF α) и острофазного белка - CRP. Уровни цитокинов в плазме крови пациентов с СКВ отражают гиперстимуляцию клеточных элементов, вовлеченных в воспалительную реакцию с одной стороны, и ограничение реализации биологических эффектов цитокинов на клеточном уровне - с другой. Имеются сходные черты между СВР при СКВ и острым вариантом данного патологического процесса. Шкала КР, основанная на определении нескольких показателей, позволяет количественно характеризовать выраженность СВР при имму-

нопатологических ревматических заболеваниях и может быть использована для мониторинга течения данного патологического процесса при ревматических заболеваниях в целях конкретизации и повышения эффективности проводимой терапии, направленной на повышение качества жизни пациентов. ■

Иванов Д.В., Соколова Л.А., Гусев Е.Ю., Камкина Л.Н., Плеханова Н.О., ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку. Иванов Д.В., г. Екатеринбург, ул. Высоцкого 22-90, e-mail: Stygminum@yandex.ru

Литература:

1. Клинические рекомендации. Ревматология Под Ред. Е.Л. Насонова: М. ГЭОТАР-Медиа; 2006. - 288с.
2. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит. Современное состояние вопроса. Здоровье Украины 2002; 2: 22-28.
3. Журавлва Ю.А. Механизмы развития хронического варианта системного воспаления на примере ревматоидного артрита [Дис... канд биол. Наук] Екатеринбург.; 2008. - 134 с.
4. Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Мазуров В.И. Способность иммунокомпетентных клеток периферической крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой к синтезу цитокинов с про- и противовоспалительными функциями IL-1 α , TNF α , IL-6, IFN γ и IL-10. Цитокины и воспаление 2002; 1 (1): 33-37.
5. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления. Иммунология Урала 2001; α 1: 4-8.
6. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции типового патологического процесса. Цитокины и воспаление 2007; 6(4): 9-21.
7. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление. Мифили реальность? Вестник российской академии наук 2004; 7(3): 219-227.
8. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлва Ю.А. Соломатина Л.В. Хроническое системное воспаление, как типовой патологический процесс. Цитокины и воспаление 2008; 7(4): 3-10.
9. Гусев Е.Ю. Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление 2008; 7(1): 15-23.
10. Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. Springer Semin. Immunopathol 1998; 20 (1-2): 133-147.
11. Maini R.N. The role of tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis. Cytokines and Joint Injury; 2004: P. 1-28.
12. Saxne T., Palladino M.A., Jr., Heinegerd D., Talal N., Wollheim F.A. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. Arthritis Rheum 1988; 31(8):1041-1045.
13. Насонов Е.Л. новые возможности фармакотерапии ревматических болезней - ингибирование интерлейкины 6. Клиническая фармакология и терапия 2008; 17(1): 2-8.
14. Gabay C. Roux-Lombard P., de Moerloose P. et al. Absence of correlation between interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 1993; 20: 815-821.
15. Bal A., Unlu E., Bahar G., Aydog E., Eksioglu E., Yorgancioglu R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2007; 26(2): 211-215
16. Gratacos J. Collado A., Filella X., Sanmarti R., Canete J., Llena J., Molina R., Ballesta A., Mundos-Gomez J. Serum cytokines (IL-6, TNF α , IL-1 α and IFN α) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. Rheumatology 1994; 33 (10): 927-931
17. Kim H.R., Kim H.Y., Lee S.H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- α B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). Rheumatology 2006; 45: 1197-1200.
18. Lange U., Teichmann J., Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. Eur J Med Res. 2000; 29;5(12): 507-11
19. Rahman A. Cytokines in systemic lupus erythematosus. Arthritis Research & Therapy 2003; 5 (4): 160-164.
20. Lacki J.K., Samborski W., Mackiewicz Interleukin-10 and Interleukin-6 in Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis, Correlations with Acute Phase Proteins. Clinical rheumatology 1997; 16 (3): 275-278