

ВПЛИВ ЛЕФЛУНОМІДУ НА ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ТА СУБПОПУЛЯЦІЙ ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

С. Шевчук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
Український державний НДІ реабілітації інвалідів

Ключові слова: інтерлейкіни, лімфоцити, системний червоний вовчак

У патогенезі системного червоного вовчаку (СЧВ) останнім часом значну роль відводять цитокінам, особливо співвідношенню між про- та протизапальними інтерлейкінами. Значення цитокінів у виникненні та прогресуванні основних проявів СЧВ зумовлене їх здатністю контролювати ріст, диференціювання та функціональну активність клітин різної тканинної належності, включаючи фібробласти, остеокласти, хондроцити, кератиноцити, клітини ендотелію та нервової тканини [1]. Крім того, за участю цитокінів відбувається регуляція збалансованості дії різних субпопуляцій лімфоцитів, макрофагів та інших клітин імунної системи [3].

Встановлено, що основними цитокінами, синтез яких посилюється при системних захворюваннях сполучної тканини, є інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), туморнекротичний фактор- α (ТНФ- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та протизапальний інтерлейкін-10 (ІЛ-10). Саме від них залежить продукція та взаємодія цитокінів між собою та з клітинами-мішенями, що є важливим для розуміння основного механізму патологічних змін при СЧВ [3, 8].

Вивчення ролі цитокінів при СЧВ дає змогу зрозуміти механізми ураження окремих внутрішніх органів, оцінити внесок того чи іншого цитокіну в формування основних клінічних проявів захворювання.

Іншою невід'ємною ланкою патогенезу СЧВ є порушення клітинної ланки імунітету, в основі якого лежить дефіцит супресорної активності лімфоцитів. Серед найбільш переконливих доказів важливої ролі Т-лімфоцитів у патогенезі СЧВ є дані про позитивний терапевтичний ефект при застосуванні агентів, що супресивно впливають на Т-лімфоцити [9]. Тому видається обґрунтованою спроба застосувати в лікуванні хворих на СЧВ лікарських засобів, які пригнічують активність Т-клітинної ланки імунітету.

Метою роботи було оцінити вплив лефлуноміду на вміст у крові хворих на СЧВ ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 та субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) і співставити їх з ефективністю лікування.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети дослідження було обстежено 21 хворого на СЧВ (2 чоловіки та 19 жінок), середній вік обстежених хворих становив $43 \pm 2,1$ року. Тривалість захворювання коливалась від 3 до 20 років і в середньому становила $10,8 \pm 1,28$ року.

Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR

(1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002).

Лефлуномід (Арава виробництва компанії "Авентіс") призначали в дозі 100 мг на добу упродовж перших 3 днів із подальшим прийомом у дозі 20 мг на добу. Період контрольованого лікування становив 6 міс. Протягом перших місяців спостереження всі хворі продовжували вживання преднізолону в тій дозі, яку отримували при госпіталізації в стаціонар.

Ефективність лікування контролювали за динамікою інтегральних індексів активності СЧВ – SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) та SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), які оцінювали при госпіталізації в стаціонар та через 1, 3, 6 міс лікування [4, 12]. Вміст прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ТНФ- α , ІЛ-1 β в плазмі крові визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів фірм "Calbiotech" (Німеччина) та "Diacclone" (Франція). Наявність антинуклеарних антитіл (ANA) та антитіл до двохспіральної ДНК (ds-ДНК) оцінювали імуноферментними методами (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми "Calbiotech" (Німеччина).

Визначення основних кластерів лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) проводили методом непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до CD-маркерів поверхневої мембрани лімфоцитів [2].

Також у всіх обстежених визначали основні показники активності запального процесу – швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного протеїну (СРП), серомукоїду, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Результати дослідження. Проведені нами дослідження показали (табл.1), що у хворих на СЧВ має місце значне підвищення в сироватці крові прозапальних цитокінів. Так, початкові рівні ТНФ- α , ІЛ-6 перевищували такі в контролі в середньому в 3 рази, а ІЛ-1 β – в 2 рази. Під впливом призначеного лікування через 1 міс сироваткові рівні ТНФ- α знизились на $4,49 \pm 6,68\%$ а ІЛ-6 – на $8,36 \pm 6,23\%$, тенденція до зниження рівнів інтерлейкінів рееструвалась протягом усього періоду спостереження і наприкінці терміну лікування відбувалось достовірне зниження вмісту ТНФ- α на $24,2 \pm 9,3\%$, а ІЛ-6 – на $25,8 \pm 10,3\%$. Аналогічним чином відбувалось зниження рівня ІЛ-1 β . На початку лікування вміст досліджуваного показника був удвічі вищим порівняно з контрольними величинами. Проведений курс фармакотерапії знижував рівень ІЛ-1 β через 1 міс лікування на $3,44 \pm 6,06\%$, через 3 міс – на $11,4 \pm 5,9\%$ і досягав максимуму через 6 міс – $23,5 \pm 6,7\%$.

Динаміка рівня цитокінів в процесі терапії лефлуномідом у хворих на системний червоний вовчак (M±σ)

Показник	Термін спостереження (n=21)				
	Контрольна група, n=16	до лікування	1 місяць	3 місяці	6 місяців
ТНФ-α, нг/л	57,5±9,3	187,7±97	176,4±85,5	159,5±72,1	136,8±63,5*
Динаміка, %			4,49±6,68	12,18±8,35	24,24±9,3
ІЛ-6, нг/л	6,65±2,01	20,04±6,98	18,25±6,2	16,42±5,68	14,74±5*
Динаміка, %			8,36±6,23	17,54±7,84	25,76±10,26
ІЛ-1β, нг/л	13,7±3,25	29,77±7,36	28,59±6,61	26,27±6,29	22,51±4,5*
Динаміка, %			3,44±6,06	11,42±5,93	23,52±6,66
ІЛ-10, нг/л	4,99±0,68	22,48±6,16	20,55±5,53	18,71±4,96*	17,10±4,37*
Динаміка, %			8,1±6,84	15,8±9,67	22,7±9,76
АТ до ds-ДНК, нг/л	1,81±0,74	3,63±1,26	3,36±1,19	2,99±1,11	2,62±0,94*
Динаміка, %			7,63±6,39	17,98±7,82	27,48±10,06

* – вірогідні відмінності щодо до лікування.

Початковий вміст ІЛ-10 у крові хворих на СЧВ в 4,5 разу перевищував такий в контролі. Зміни цього показника під впливом лікування були схожими із змінами прозапальних цитокінів. Так, вживання лефлуноміду вже через 1 міс супроводжувався зниженням досліджуваного показника на 8,1±6,84%, аналогічна тенденція відмічалась і протягом подальших 20 тиж лікування і досягала максимуму через 6 міс вживання лефлуноміду – 22,7±9,8%.

Відомо, що виявлення антитіл до ds-ДНК є досить специфічним діагностичним тестом при СЧВ. Титр цих антитіл у здорових осіб не перевищує 2 нг/л. В групі хворих на СЧВ виявлено підвищений титр цих антитіл. Загалом динаміка досліджуваного показника була схожою із динамікою інтерлейкінів, проте наприкінці 12-тижневого терміну спостереження вона була на рівні 18±7,8%. Аналогічний ефект спостерігався і в наступні 12 тиж фармакотерапії.

Аналіз клітинної ланки імунітету показав (табл. 2), що у хворих на СЧВ має місце істотне зниження субпопуляції цитотоксичних та супресорних Т-лімфоцитів (CD8+), при збільшенні загального вмісту Т-лімфоцитів (CD3+), головним чином за рахунок Т-хелперів (CD4+). Відповідно до цього зростає імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+). Так, рівень CD4+ у хворих на СЧВ під впливом лефлуноміду вірогідно знижувався (на 6,2±5,3%). Відповідно до цього достовірно зменшувався й імунорегуляторний індекс (на 8,8±9,7%). Прийом лефлуноміду протягом 6 міс супроводжувався зменшенням кількості CD3+ на 2,4±4% та зростання CD8+ на 3,5±8,1%. Крім того, у хворих на СЧВ реєструвалось зменшення кількості В-лімфоцитів (CD19+) на тлі збільшення кількості природних кілерів (CD16+).

Терапія лефлуномідом сприяла достовірному зменшенню кількості В-лімфоцитів (16,3±2% проти 19,3±2,2% до лікування). При цьому мінімально зростала кількість природних кілерів (з 16,1±1,5% до 17±1,8%).

Проведено також кореляційний аналіз вмісту циркулюючих прозапальних цитокінів (ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) в крові титру антитіл до ds-ДНК та протизапального ІЛ-10 з клінічними та лабораторними показниками активності СЧВ (табл. 3). Найбільш тісно з вмістом прозапальних цитокінів корелював сумарний показник активності СЧВ – SLEDAI, зокрема його коефіцієнти кореляції з рівнем циркулюючих в крові ТНФ-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 становили r=0,69; 0,61 та 0,55 відповідно, проте максимально тісну кореляцію з сумарним показником активності мали рівні протизапального ІЛ-10 та титри антитіл до ds-ДНК (відповідно r=0,88 та 0,74). Вміст прозапальних цитокінів досить тісно корелював і з іншим сумарним показником активності СЧВ – індексом SLAM. Коефіцієнт кореляції ІЛ-1β, ІЛ-10 та антитіл до ds-ДНК із SLAM був на рівні r=0,42; 0,48 та 0,43. Деяко слабшим був зв'язок SLAM з ТНФ-α та ІЛ-6.

Проведено кореляцію рівнів інтерлейкінів із індексом "ушкодження" (DI). Було встановлено тісний кореляційний зв'язок DI із рівнями ІЛ-1β, ІЛ-10 та антитіл до ds-ДНК r=0,44; 0,56 та 0,49, деяко менший із рівнем ТНФ-α r=0,41 і найнижчий із ІЛ-6, r=0,24. Слід зазначити, що ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-10 та рівні антитіл до ds-ДНК мали більш тісний зв'язок із клінічними показниками активності СЧВ, проте максимально корелювали ТНФ-α, ІЛ-10 та антитіла до ds-ДНК, що, можливо, підтверджує їх важливу роль в патогенезі СЧВ.

Таблиця 2

Динаміка деяких показників клітинної ланки імунітету у хворих на системний червоний вовчак в процесі фармакотерапії (M±σ)

Термін спостереження	CD3, %	CD4, %	CD8, %	CD4/CD8	CD16, %	CD19, %
Контроль, n=16	61,4±7,6	42,1±6,3	32,1±5,5	1,37±0,25	19,5±5,3	14,7±4,5
Хворі на СЧВ, ліковані лефлуномідом, n=21						
До лікування	58,9±4,6	48,8±4,7	27,0±2,5	1,8±0,2	16,1±1,5	19,3±2,2
Через 6 місяців	57,4±4,4	45,6±4*	28,0±3,5	1,7±0,2*	17,0±1,8	16,3±2*
Динаміка, %	2,4±4	6,2±5,3	3,5±8,1	8,8±9,7	-6,5±14,6	15,1±10

* – вірогідні відмінності щодо до лікування.

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між рівнем цитокінів та антитіл до ds-ДНК в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак та іншими клінічними та лабораторними показниками активності запального процесу

Показники перебігу СЧВ N=21	Цитокіни в сироватці крові				
	ТНФ-α	ІЛ-1β	ІЛ-6	ІЛ-10	АТ до ds-ДНК
Індекс SLEDAI	0,69	0,61	0,55	0,88	0,74
Індекс SLAM	0,41	0,42	0,28	0,48	0,43
Індекс ушкодження, DI	0,41	0,44	0,24	0,56	0,49
ШОЕ	0,52	0,54	0,58	0,31	0,26
C-реактивний протеїн	0,12	0,11	0,17	-0,06	0,01
Циркулюючі імунні комплекси	0,01	0,04	0,15	-0,26	-0,25
Сіромукоїд	0,78	0,4	0,64	0,47	0,38

Значення коефіцієнтів кореляції 0,42 і більше є вірогідними.

Що стосується основних показників активності СЧВ, то тут встановлений дещо менший кореляційний зв'язок. Так, ТНФ-α тісно корелював із рівнем ШОЕ та сіромукоїдів $r=0,52$; $0,78$. З іншими показниками ШОЕ та сіромукоїди мали слабку кореляцію. Так, з ІЛ-1β та ІЛ-6 коефіцієнти кореляції були на рівні $r=0,54$; $0,58$ та $r=0,4$ та $0,64$, відповідно. Не виявлено достовірних кореляційних зв'язків вмісту цитокінів та титрів антитіл до ds-ДНК з C-реактивним протеїном та ЦІК.

Щодо вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10, то було встановлено обернений кореляційний зв'язок з ЦІК ($r=-0,26$). Нами було виявлено існування слабких зв'язків рівнів антитіл до ds-ДНК з рівнем ШОЕ ($r=0,26$) та з ЦІК ($r=-0,25$).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що у хворих на СЧВ існує тісний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями про- та протизапальних цитокінів та титрами антитіл до ds-ДНК із клінічними та лабораторними показниками активності запального процесу.

Враховуючи найбільш тісні кореляційні зв'язки цитокінів із сумарним показником активності SLEDAI, нами було проведено кореляційний аналіз його з вмістом інтерлейкінів протягом усього терміну спостереження (табл. 4). Було встановлено, що кореляція рівнів ТНФ-α, ІЛ-1β через 1 міс лікування була на рівні $r=0,70$; $0,61$, через 3 міс $r=0,66$ та $0,55$ і залишалась достовірно позитивною в подальший термін спостереження. Дещо менший, але також позитивний зв'язок встановлено з іншим прозапальним цитокіном, так, через 1 міс лікування він був на рівні $r=0,51$, а через 24 тиж становив $r=0,41$. Максимально позитивну кореляцію із сумарним показником активності мали ІЛ-10 та АТ до ds-ДНК. Через 1 міс лікування рівень зв'язку з цими показниками був на рівні $r=0,84$ та $0,78$ і залишався максимальним через 6 міс лікування $r=0,83$ та $0,79$ відповідно.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати вказують на важливу роль прозапальних цитокінів, ІЛ-10 та антитіл до ds-ДНК в розвитку та перебігу СЧВ. Наявність кореляційного зв'язку рівнів в крові ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-10, АТ до ds-ДНК з індексами SLEDAI, SLAM та іншими клінічними проявами активності СЧВ свідчить про пряму або опосередковану їх участь в ініціації та підтриманні запального процесу. За даними [10] у хворих на СЧВ виявлено значне зменшення продукції ІFN-γ, ІЛ-4 та ІЛ-12 та істотне збільшення продукції ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF-α. Наявність кореляційних зв'язків між рівнями в крові цитокінів та клінічними ознаками активності СЧВ встановлено й іншими авторами. Так [7] показали, що рівень ІЛ-10, ІЛ-1 та титр антитіл до ds-ДНК корелювали з активністю СЧВ за системою BILAG.

Отримані результати дослідження та літературні дані переконливо свідчать про доцільність використання показників цитокінового спектру крові (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-α, ІЛ-10) в якості об'єктивних критеріїв активності запального процесу при СЧВ та ефективності лікування. В подальшому ці показники використано для оцінки впливу лефлуноміду на перебіг СЧВ.

Встановлено, що лефлуномід зумовлював зменшення вмісту прозапальних цитокінів у крові (ІЛ-6, ТНФ-α та ІЛ-1β), протизапального ІЛ-10 та титру антитіл до ds-ДНК одночасно зі зменшенням активності запального процесу. Крім того, під впливом лефлуноміду у хворих на СЧВ в крові зменшувалась кількість CD4+, збільшувалась кількість CD8+ і, відповідно, зменшувався імунорегуляторний індекс, що свідчить про відновлення балансу в Т-клітинній ланці імунітету та гальмування запальної відповіді клітинного типу. Лефлуномід також зменшував вміст CD19+ в крові на тлі збільшення кількості природних кілерів (CD16+). Отримані дані вказують на здатність лефлуноміду впливати на імунну

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між рівнем цитокінів та антитіл до ds-ДНК в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак з індексом SLEDAI

Показники	Термін спостереження	Коефіцієнти кореляції				
		ТНФ-α	ІЛ-1β	ІЛ-6	ІЛ-10	АТ до ds-ДНК
Індекс SLEDAI	До лікування	0,69	0,61	0,55	0,88	0,74
	1 місяць	0,70	0,61	0,51	0,84	0,78
	3 місяці	0,66	0,55	0,47	0,79	0,76
	6 місяців	0,68	0,53	0,41	0,83	0,79

Значення коефіцієнтів кореляції 0,42 і більше є вірогідними.

систему, регулюючи співвідношення між основними субпопуляціями лімфоцитів. На таку властивість лефлуноміду вказують інші автори. Зокрема [5,6,11] показали, що призначення лефлуноміду хворим на РА сприяло пригніченню адгезії лейкоцитів, синтезу простагландинів, прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ та зменшенню прогресування ерозивних змін у суглобах.

Висновки

1. У хворих на СЧВ має місце підвищення в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), протизапального (ІЛ-10) та титру антитіл до ds-ДНК.

2. Клітинна ланка імунітету у хворих на СЧВ характеризується збільшенням вмісту Т-лімфоцитів (CD3+) за рахунок субпопуляції Т-хелперів (CD4+) при зменшенні субпопуляції цитотоксичних та супресорних Т-лімфоцитів (CD8+) з відповідним збільшенням імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+).

3. Призначення лефлуноміду в дозі 20 мг на добу зменшує вміст прозапальних цитокінів у крові (ТНФ- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6), протизапального ІЛ-10 та титру антитіл до ds-ДНК паралельно зі зменшенням активності запального процесу. Під впливом лефлуноміду відновлюється імунорегуляторний індекс за рахунок зменшення кількості CD4+ та збільшення CD8+.

Література

1. Бородин А.Г., Баранов А.А., Клюквина Н.Г. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа при системной красной волчанке // Терапевт. архив. – 2002. – № 5. – С. 32–34.
2. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии. – К.: Наукова думка, 1990. – 200 с.
3. Bendtzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines // Immunol. – 1994. – № 43. – P. 111–123.
4. Bombardier C., Gladman D.D., Urowith M.B., Caron D. Chang C.H. Derivation of the SLEDAI // Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 630–640.
5. Breedveld F.C., Dayer J.M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis // Arth. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59, № 11. – P. 841–849.
6. Burger D., Begue-Pastor N., Benavent S., Gruaz L., Kaufmann M.T., Chicheportiche R., Dayer J.M. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E(2), matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes // Rheumatology (Oxford). – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 89–96.
7. Capper E.R., Maskill J.K., Gordon C., Blakemore A.I. Interleukin (IL)-10, IL-1ra and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: could longitudinal studies reveal patient subgroups of differing pathology? // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Nov; 138 (2). – P. 348–356.
8. Hansen M.B. et al. / Anti-interleukin-6 antibodies in normal human serum / Scand. j. Immunol. – 1992. – Vol. 33, № 6. – P. 777–81.
9. Horowitz D. The role of T lymphocytes in systemic lupus erythematosus // Dubois' Lupus Erythematosus / Ed. by Wallace D.J., Hahn B.N. – Baltimore, 5-th edition: Williams Wilkins, 1997. – P. 155–194.
10. Jones B.M., Liu T., Wong R. / Reduced in vitro production of interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin 12 and increased production of interleukin-6, interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. Weak correlations of cytokine production with disease activity // Autoimmunity. – 1999. – Oct. – Vol. 31, № 2. – P. 112–117.
11. Kadarian C., Broussalis A.M., Mino J., Lopez P., Gorzalczyk S., Ferraro G., Acevedo C. Hepatoprotective activity of Achyrocline satureioides // (Lam) D. C. Pharmacol Res. – 2002. – Vol. 45, № 1. – P. 57–61.
12. Liang M.H., Socher S.A., Larson M.G., Schur P.H. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus // Arthritis and Rheumatism. – 1989. – Vol. 32, № 9. – P. 1107–118.

ВЛИЯНИЕ ЛЕФЛУНОМИДА НА СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

С. Шевчук

Обследовано 21 больного системной красной волчанкой с разной степенью активности воспалительного процесса. У всех больных определяли уровни провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ- α), антитела к ds-ДНК, противовоспалительный интерлейкин ИЛ-10 и спектр субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+). Было установлено, что у больных СКВ лефлуномид в дозе 20 мг/сут через 6 мес лечения снижал уровень провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ- α и противовоспалительного ИЛ-10, а также способствовал снижению титра антител к ds-ДНК. Под влиянием лефлуноміда восстанавливался иммунорегуляторный индекс за счет снижения количества CD4+ и повышения CD8+, кроме того, у больных СКВ регистрировалось повышение количества В-лимфоцитов (CD19+) на фоне снижения количества природных киллеров (CD16+).

LEFLUNOMIDE EFFECT ON INTERLEUKINES AND LYMPHOCYTE INTENT IN BLOOD OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. Shevchuk

Twenty one (SLE) patients with different degree of inflammatory activity process were studied. Proinflammatory cytokin (IL-1, IL-6, TNF- α antibodies to D-DNE, anti-inflammatory cytokin IL-10 and lymphocyte subpopulation (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) in blood content were investigated. Leflunomide bathotherapy effect on these findings was assessed. Leflunomide dose (20 mg/day) during 6 month treatment was found to decrease proinflammatory cytokin content in blood TNF- α , IL-1 β , IL-6 and anti-inflammatory cytokin IL-10 and antibody level to D-DNA. Immunoregulatory index due to CD+ decrease and CD8+ increase restore under the leflunomide effect. In addition, SLE patients had B-limphocyte increase (CD19+) and decrease of natural killer amount (CD16+).