

- нию // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 49–50.
5. *Латышева Т.В., Щербакова О.А.* Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммунномодулятора «Галавит» // Российский Аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 77–81.
 6. *Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л.* Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе. – Качественная клиническая практика. – 2006. – № 1. – С. 46–50.
 7. *Лусс Л.В.* Вторичные иммунодефициты и принципы назначения иммуномодулирующей терапии // Качество жизни. Медицина. – 2005. – № 4. – С. 73–76.
 8. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – М.: БИНОМ-Пресс, 2003. – 862 с.
 9. *Хаитов Р.М.* ГАЛАВИТ. Клинические исследования. – М.: Медицина, 2002. – 76 с.
 10. *Хаитов Р.М.* Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М: ГЭОТАР–Медиа. – 2006. – 320 с.
 11. *Хамитов Ф.Ф., Лукьянчикова О.В., Майборода Е.Л.* Медикаментозная коррекция артериальной гипертензии у хирургических больных с мультифокальным атеросклерозом // Consilium medicum. Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 25–27.
 12. *Corrado E., Rizzo M., Coppola G. et al.* An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis // J. Atheroscler. Tromb. – 2010. – N 17. – P. 1–11.
 13. *Hartvigsen K., Chou M.-Y., Hansen L.F. et al.* The role of innate immunity in atherogenesis // J. Lipid Res. – 2009. – Vol. 50. – P. 388–393.
 14. *Kim K.H., Lee J.-H., Chang H.-J. et al.* Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients // Circ J. – 2008. – Vol. 72. – P. 293–298.
 15. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

© Безгин А.В., Князева Л.А., Михайлова Н.А., Тимонова А.Н., Горяйнов И.И.

Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования содержания цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), остеопротегерина (OPG), рецептора активации ядерного фактора Карпа (RANKL) в синовиальной жидкости у 74 больных ревматоидным артритом (РА). Установлены различия в уровне исследованных цитокинов, у больных с различной длительностью заболевания. Определена большая эффективность корригирующего действия инфликсимаба в сравнении с метотрексатом на показатели цитокинового статуса, большая результативность терапии достигнута при раннем РА.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, инфликсимаб, метотрексат, ревматоидный артрит.

THE INFLUENCE OF THE TREATMENT ON THE CYTOKINES LEVELS IN SYNOVIAL FLUID IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Bezgin A.V., Knyazeva L.A., Mikhailova N.A., Timonova A.N., Goryainov I.I.

Department of Internal Diseases N 2 of the Kursk State Medical University, Kursk

In this article the results of investigation of proinflammatory cytokines concentration (IL-1 β , IL-6, FNF- α), osteoprotegerine (OPG), receptor of activating of nuclear factor kappa ligand (RANKL) in the synovial fluid of 74 patients with rheumatoid arthritis are performed. The analyses state the differences between the levels of investigated cytokines in patients with different duration of rheumatoid arthritis (RA). The corrigative influence of infliximab was more effective in comparison with metotrexate, on the cytokine status of synovial fluid in RA patients. The best results were achieved in patients with early RA.

Keywords: proinflammatory cytokines, infliximab, metotrexate, rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых заболеваний суставов. Распространенность РА составляет 0,6-1,4% населения, заболевание характеризуется упорным прогрессирующим течением, сложными патогенетическими механизмами, гетерогенностью клинико-иммунологических форм. В отсутствие адекватного лечения инвалидизация пациентов может наступить в первые годы заболевания. Так, в первые три года болезни трудоспособность утрачивают примерно 35% больных, а через пять лет - более половины [4]. При этом показатели смертности при РА сопоставимы с таковыми при лимфогранулематозе, сахарном диабете [13]. Все эти факторы делают терапию РА серьезной задачей.

Долгое время РА считался неуклонно прогрессирующим заболеванием, контролировать течение которого чрезвычайно сложно. Известно, что на стандартную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, в т. ч. при сочетании с глюкокортикоидами, удовлетворительно отвечают только 50-60% больных [6]. Таким образом, около половины пациентов оказываются резистентными к БПВП. Однако в последние годы взгляд на РА как неизлечимое заболевание пересматривается, это во многом

связано с появлением нового класса противовоспалительных препаратов - генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Внедрение ГИБП в клиническую практику позволяет не только купировать симптомы заболевания, но и делает возможным торможение эрозивного процесса в суставах, нормализацию функционального статуса и качества жизни пациента, потенциальное увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня [5]. Известно, что ГИБП, в частности инфликсимаб, уже более 10 лет применяется в лечении ревматологических заболеваний, РА в том числе. Однако данные по оценке эффективности применения инфликсимаба при РА неоднозначны, имеются сведения, что примерно 40% больных РА недостаточно реагируют на лечение ингибиторами ФНО α [17]. Данное положение во многом обусловлено тем фактом, что РА – гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевание, уточнение которых будет способствовать повышению эффективности назначаемой терапии. В последние годы большое внимание уделяется изучению влияния интерлейкинов на клетки, участвующие в костеобразовании, и иммунокомпетентные клетки, причастные к регуляции остеогенеза. Следует отметить, что значительный прогресс в понимании остеокластогенеза, процессов костной

резорбции при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, РА в том числе, был достигнут с открытием недавно новых членов семейства факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов (RANKL/RANKL-OPG), являющихся молекулярными посредниками многих регуляторов и играющих ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов [10]. Поэтому проведение оценки эффективности влияния средств базисной противовоспалительной терапии, в том числе ГИБП, на указанные звенья патогенеза РА является актуальным направлением исследований, поскольку будет способствовать оптимизации терапии.

Целью работы явилось изучение динамики содержания остеопротегерина, RANKL (рецептора активации ядерного фактора Карра) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом под влиянием терапии инфликсимабом и метотрексатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ревматологического отделения областной клинической больницы г. Курска обследовано 74 пациента с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности; длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 7 лет (табл. 1). Средний возраст больных составил $48,2 \pm 6,5$ года. Группа контроля включала 20 здоровых доноров в возрасте $42,5 \pm 6,3$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие РА 2-3 степени активности, (DAS28 > 3,2); наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению БПВП; пациенты, получавшие в качестве БПВП метотрексат и инфликсимаб; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования

явились: РА 1 степени активности; инфекционные процессы любой локализации; сахарный диабет; хроническая почечная и сердечная недостаточность. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов (ACR, 1987 года) [12]. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) регистрировались в соответствии с классификацией РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [16]. Оценка эффективности терапии проводилась на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR и ACR. Определение показателей цитокинового статуса, уровня остеопротегерина, RANKL в синовиальной жидкости проводилась до начала терапии, после 2 и 12 месяцев лечения. С учетом проводимого лечения все больные были рандомизированы на две группы: первую группу (1п=38) составили пациенты, получавшие в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат (12,5-15,0 мг/неделю), вторую (2п=36) – больные, получавшие инфликсимаб (табл. 2).

Критериями рандомизации больных на группы явились активность и длительность течения РА. Инфликсимаб вводили в/вено капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 неделя, затем каждые 8 недель. Уровень остеопротегерина в синовиальной жидкости определяли иммуноферментным методом (Biomedica, Австрия), содержание RANKL изучали методом иммуноферментного анализа (sRANKL, Biomedica, Австрия), концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α в синовиальной жидкости больных РА оценивали с помощью тест-систем Pro Con (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных ревматоидным артритом

	Данные
Количество человек (женщины):	74
Средний возраст (лет)	$48,2 \pm 6,5$
Длительность РА до 1,5 лет (ранний РА):	36
более 1,5 лет (развернутая стадия):	38
Степень активности РА (количество человек):	
Умеренная (DAS28 > 3,2)	38
Высокая (DAS28 > 5,1)	36
Стадия РА (Steinbrocker) I ст. (количество человек)	10
II ст. (количество человек)	56
III ст. (количество человек)	8
Серопозитивные по РФ (количество человек):	36
Серонегативные по РФ (количество человек):	38

Распределение больных РА в зависимости от проводимого лечения

№ группы	Группы обследуемых больных	n	Схема лечения
1	Больные ревматоидным артритом длительностью менее 1,5 лет (ранний РА)	18	Метотрексат 13,75±1,25 мг/нед.
2		18	Инфликсимаб (по схеме)
3	Больные ревматоидным артритом длительностью более 1,5 лет (развернутая стадия)	20	Метотрексат 13,75±1,25 мг/нед.
4		18	Инфликсимаб (по схеме)

Синовиальную жидкость для исследования получали при пункции коленных суставов. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование исходного содержания цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости больных РА показало достоверное увеличение их содержания в сравнении с показателями здоровых людей (табл. 3).

При сопоставлении содержания данных цитокинов у больных с различной длительностью РА, было установлено, что при анамнезе болезни менее 1,5 года (ранний РА), имел место достоверно более высокий уровень ФНО α , ИЛ-1 β (498,4±13,7 пг/мл ($p<0,05$), 354,7±12,3 пг/мл ($p<0,05$) соответственно). При этом концентрация ИЛ-6 у больных этой группы была несколько ниже (298,5±9,1 пг/мл; $p<0,05$) в сравнении с показателем при развернутой стадии РА (табл. 3, 4). Известно, что ИЛ-1 β и ФНО α обладают свойствами инициировать воспаление и разрушение костной и хрящевой ткани [18]. Под влиянием ИЛ-1 β хондроциты вырабатывают собственные провоспалительные медиаторы, а также повышенное количество оксида азота, приводящего к гибели хрящевых клеток. ФНО α и ИЛ-1 β обладают синергической и самоиндуцирующей активностью, потенцируют развитие синовита с лейкоцитарной инфильтрацией сустава. Эти цитокины усиливают экспрессию молекул адгезии (ICAM -1, VCAM -1) на мембранах эндотелия сосудов синовиальной мембраны, индуцируют синтез хемотаксических факторов, стимулируют продукцию фактора роста фибробластов, вызывая тем самым прогрессирование деструкции суставов [1]. ИЛ-1 β и ФНО α являются мощными индукторами синтеза ИЛ-6, который потенцирует эффекты ключевых медиаторов воспаления в синовиальной оболочке, запуская деструктивные процессы в суставах, сти-

мулирует остеокластогенез и вместе с другими цитокинами (ИЛ-1 β и ФНО α) способствует развитию костной и хрящевой деструкции сустава, прогрессированию заболевания [11]. Одним из установленных в последние годы свойств цитокинов провоспалительного действия является индуцирование дисбаланса в системе трансмембранных рецепторов RANKL/RANK/OPG, обеспечивающих процессы межклеточного взаимодействия в костной ткани [3]. В нашей работе проведено определение уровня OPG и RANKL в синовиальной жидкости больных при различной длительности РА. Выявлено повышение уровня остеопротегерина (93,7±5,2 пмоль/л) в синовиальной жидкости больных РА в сравнении с контрольной группой (20,2±3,6 пмоль/л; $p<0,05$). Наиболее высокое его содержание определено у больных РА с анамнезом заболевания менее 1,5 лет (97,3±9,1 пмоль/л; $p<0,05$). Определение RANKL показало высокую концентрацию данного цитокина в синовиальной жидкости больных с ранним РА (168,9±6,6 пмоль/л), которая однако была достоверно ниже в сравнении с уровнем RANKL при развернутой стадии заболевания (268,3±11,4 пмоль/л). Известно, что RANKL (рецептор активатор нуклеарного фактора Карра лиганд) – трансмембранный лиганд, являющийся мощным индуктором остеокластогенеза. К настоящему времени получены данные о присутствии RANKL на поверхности клеток, выделенных из паннуса больных РА. При этом установлено, что в нормальной синовиальной оболочке экспрессия RANKL отсутствует. Под влиянием RANKL в остеокласты трансформируются синовиальные макрофаги, что потенцирует процессы резорбции костной ткани [10]. Остеопротегерин (OPG) – гликопротеин, широко экспрессированный в различных тканях, является мощным ингибитором костной резорбции. OPG действует для RANKL как “мнимый” рецептор, ингибируя таким образом формирование остеокластов и резорбцию костной ткани. Баланс RANKL/OPG фактически определяет количество резорбированной костной ткани [15].

Таблица 3

Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости больных с ранним ревматоидным артритом

Группы обследованных			№ n/p	Показатели				
				ФНО α (пг/мл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	OPG (пмоль/л)	RANKL (пмоль/л)
Группа контроля (n= 20)			1	35,2 $\pm$ 4,6	16,1 $\pm$ 6,3	6,2 $\pm$ 0,9	20,2 $\pm$ 3,6	12,2 $\pm$ 1,9
До лечения: больные с длительностью РА до 1,5 года (n=36)			2	498,4 $\pm$ 13,7 * ¹	354,7 $\pm$ 12,3 * ¹	298,5 $\pm$ 9,1 * ¹	97,3 $\pm$ 9,1* 1	168,9 $\pm$ 6,6 * ¹
Больные РА с длительно- стью заболе- вания до 1,5 года (n= 36)	Через 2 месяца терапии	Метотрексат (n= 18)	3	423,6 $\pm$ 18,9 * ¹⁻²	290,9 $\pm$ 11,6 * ¹⁻²	246,9 $\pm$ 15,4 * ¹⁻²	69,0 $\pm$ 14,1 * ¹⁻²	127,5 $\pm$ 4,3 * ¹⁻²
		Инфликсимаб (n= 18)	4	256,4 $\pm$ 13,6 * ¹⁻³	213,5 $\pm$ 12,7 * ¹⁻³	202,7 $\pm$ 13,6 * ¹⁻³	46,4 $\pm$ 8,9 * ¹⁻³	63,9 $\pm$ 6,9 * ¹⁻³
	Через 12 месяцев терапии	Метотрексат (n= 18)	5	150,5 $\pm$ 9,3 * ¹⁻⁴	182,7 $\pm$ 10,8 * ¹⁻⁴	64,8 $\pm$ 6,2 * ¹⁻⁴	29,1 $\pm$ 12,3 * ¹⁻⁴	96,4 $\pm$ 1,8 * ¹⁻⁴
		Инфликсимаб (n= 18)	6	32,7 $\pm$ 4,8 * ²⁻⁵	17,4 $\pm$ 2,6* ²⁻⁵	11,3 $\pm$ 1,3* ²⁻⁵	23,5 $\pm$ 5,4* 2-5	13,6 $\pm$ 3,2* 2-5

Примечание: * отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой - по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Таблица 4

Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости больных при развернутой стадии ревматоидного артрита

Группы обследованных			№ n/p	Показатели				
				ФНО α (пг/мл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	OPG (пмоль/л)	RANKL (пмоль/л)
Группа контроля (n= 20)			1	35,2 $\pm$ 4,6	16,1 $\pm$ 6,3	6,2 $\pm$ 0,9	20,2 $\pm$ 3,6	12,2 $\pm$ 1,9
До лечения: больные с длительностью РА более 1,5 года (n=38)			2	426,5 $\pm$ 14,8 * ¹	288,4 $\pm$ 14,7 * ¹	334,5 $\pm$ 13,1 * ¹	88,6 $\pm$ 8,8 * ¹	268,3 $\pm$ 11,4 * ¹
Больные РА с длительно- стью заболе- вания более 1,5 года (n= 38)	Через 2 месяца терапии	Метотрексат (n=20)	3	411,5 $\pm$ 13,7 * ¹⁻²	271,5 $\pm$ 12,7 * ¹⁻²	297,4 $\pm$ 13,3 * ¹⁻²	71,5 $\pm$ 6,4 * ¹⁻²	202,5 $\pm$ 10,6 * ¹⁻²
		Инфликсимаб (n= 18)	4	305,4 $\pm$ 16,2 * ¹⁻³	229,0 $\pm$ 16,5 * ¹⁻³	273,7 $\pm$ 11,7 * ¹⁻³	47,6 $\pm$ 6,1 * ¹⁻³	106,4 $\pm$ 9,9 * ¹⁻³
	Через 12 ме- сяцев терапии	Метотрексат (n= 20)	5	134,7 $\pm$ 11,8 * ¹⁻⁴	146,5 $\pm$ 10,2 * ¹⁻⁴	117,4 $\pm$ 9,8 * ¹⁻⁴	48,7 $\pm$ 5,8 * ¹⁻⁴	154,2 $\pm$ 9,2 * ¹⁻⁴
		Инфликсимаб (n=18)	6	58,0 $\pm$ 6,2* ¹⁻⁵	59,1 $\pm$ 6,8* ¹⁻⁵	71,5 $\pm$ 7,6* ¹⁻⁵	35,4 $\pm$ 4,8* 1-5	22,9 $\pm$ 4,2* ¹⁻⁵

Примечание: * отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой - по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Проведенное в нашей работе определение концентрации OPG и RANKL в синовиальной жидкости показало преимущественное повышение уровня OPG при раннем РА (табл. 3), у больных с развернутой стадией заболевания в большей степени увеличивалось содержание RANKL (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ определил наличие прямых взаимосвязей между уров-

нем остеопротегерина и содержанием в синовиальной жидкости ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6 ($r=0,56$ ($p<0,05$); $r=0,69$ ($p<0,05$); $r=0,35$ ($p<0,05$) соответственно). Выявлена достоверная зависимость между ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α и RANKL ($r=0,46$; $r=0,64$; $r=0,51$ соответственно). Установленные корреляционные зависимости отражают один из механизмов прогрессирования деструкции костной ткани при РА.

Сравнительная оценка клинической эффективности применения метотрексата и инфликсимаба при РА показала, что у пациентов, получавших в качестве базисного противовоспалительного препарата инфликсимаб, эффективность лечения (число пациентов с ответом по DAS 28 составило более 50%) была достоверно выше, чем в группе больных, получавших метотрексат (всего 17,5% больных с ответом по DAS 28). При этом после 12 месяцев терапии только у 15% больных, леченных метотрексатом, по сравнению с 45% пациентов, получавших инфликсимаб, имел место «хороший ответ» (снижение $DAS > 1,2$) и минимальная активность заболевания ($1,6 < DAS28 < 2,4$). Число пациентов, «не отвечающих» на терапию ($DAS28 > 3,7$), составило соответственно 50% в группе получавших метотрексат, и 18% - инфликсимаб.

Проведенный мониторинг лабораторных показателей (после двух месяцев терапии) установил, достоверное снижение содержания в синовиальной жидкости больных с длительностью РА менее 1,5 года, получавших в качестве БПВП метотрексат: остеопротегерина - на 29,1%, RANKL - на 24,5%, ФНО α - на 15,0%, ИЛ-1 β - на 18,0% и ИЛ-6 - на 17,3%. При этом у пациентов с ранним РА, базисная противовоспалительная терапия которых была представлена инфликсимабом, после двухмесячного лечения выявлена большая результативность коррекции изучаемых показателей: концентрация ФНО α уменьшилась на 48,6% ($p < 0,05$), ИЛ-1 β - на 39,8% ($p < 0,05$), ИЛ-6 - на 32,1% ($p < 0,05$); снижение концентрации остеопротегерина в синовиальной жидкости составило 52,3% ($p < 0,05$), RANKL - 62,1% ($p < 0,05$). У больных с продолжительностью заболевания более 1,5 года применение инфликсимаба сопровождалось достоверным уменьшением концентрации ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 на 28,4%, 20,6%, 18,2% соответственно. Уровень остеопротегерина в этой группе больных снизился на 46,3% ($p < 0,05$), RANKL на 60,3% ($p < 0,05$).

После двух первых месяцев терапии метотрексатом у больных с развернутой стадией РА отмечена лишь тенденция к уменьшению уровня провоспалительных цитокинов, остеопротегерина и RANKL в синовиальной жидкости, достоверных изменений этих показателей получено не было. Определение уровня изучаемых цитокинов после 12 месяцев терапии показало нормализацию уровня провоспалительных цитокинов у больных с ранним РА, получавших лечение инфликсимабом; концентрация остеопротегерина, RANKL у больных этой группы также не отличалась от показателей контроля. У пациентов с ранним РА, получавших в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат, было до-

стигнуто достоверное уменьшение концентрации ФНО α - на 69,8%, ИЛ-1 β - на 48,5%, ИЛ-6 - на 78,3%, остеопротегерина - на 70,1%, RANKL - на 91,9%.

У больных с анамнезом болезни более 1,5 года применение данных БПВП обладало меньшей эффективностью корректирующего влияния на уровень ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и остеопротегерина. Так, после 12 месяцев лечения инфликсимабом определено снижение уровня ФНО α - на 86,4% ($p < 0,05$), ИЛ-1 β - на 79,5% ($p < 0,05$), ИЛ-6 - на 78,6% ($p < 0,05$), остеопротегерина - на 60,1% ($p < 0,05$), RANKL - на 91,5% ($p < 0,05$). После применения метотрексата отмечено достоверное, однако значительно меньшее по сравнению с лечением инфликсимабом снижение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО α - на 68,4%, ИЛ-1 β - на 49,2%, ИЛ-6 - на 64,9%), остеопротегерина - на 45,1%, RANKL - на 42,5%. Таким образом, полученные результаты показали, что одним из преимуществ применения инфликсимаба в сравнении с метотрексатом при РА является более короткий период индукции клинико-лабораторного улучшения, что обеспечивает возможность более быстрого купирования активности заболевания, достижения контроля за его прогрессированием и предотвращением процессов деструкции костной и хрящевой ткани и, следовательно, сохранение функциональной активности суставов.

Установлено также, что у больных РА имеет место существенное различие в содержании цитокинов, остеопротегерина и RANKL в синовиальной жидкости по сравнению со здоровыми донорами. Наиболее высокое содержание исследуемых цитокинов было определено в синовиальной жидкости у больных с развернутой стадией РА (с анамнезом болезни более 1,5 года), что, по-видимому, связано с прогрессированием заболевания, формированием паннуса, увеличением зоны поражения синовиальных оболочек, хрящевой и костной тканей, измененные клетки которых являются активными продуцентами данных медиаторов [3]. При этом следует отметить, что при раннем РА (длительность заболевания менее 1,5 года) преобладало содержание в синовиальной жидкости ФНО α , ИЛ-1 β , у больных с развернутой стадией заболевания - ИЛ-6, достоверно превышавшее его уровень при раннем РА. Выявленные изменения в цитокиновом статусе, по-видимому, обусловлены патогенным значением системы цитокинов в развитии РА. Таким цитокином, как ФНО α , ИЛ-1 β , вырабатываемым в процессе иммунного взаимодействия макрофагов и лимфоцитов в синовиальной мембране, принадлежит ведущая роль в дальнейшем активировании клеток и развитии острого воспалительного процесса

в суставе [9]. Гиперпродукция ФНО α и ИЛ-1 β является основным стимулом для агрессивной пролиферации синовиальных клеток. Следует отметить, что ФНО α в цитокиновой иерархии занимает стабильно более высокую позицию и стимулирует продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6 [9]. Гиперпродукция ИЛ-1 β , ИЛ-6 и, особенно, ФНО α , приводит к дисбалансу в системе трансмембранных рецепторов и их лигандов RANKL/RANK/OPG; что сопровождается гиперэкспрессией RANKL, являющегося мощным индуктором костной резорбции. OPG служит противовесом для RANKL, соотношение RANKL/OPG является главной детерминантой развития и прогрессирования костно-деструктивных изменений в суставах. Несмотря на антагонизм действия OPG и RANKL, их экспрессия в тканях суставов при РА повышена [14]. Данные изменения вероятно связаны с участием OPG и RANKL в процессах деструкции костной ткани при РА. При раннем РА преобладает продукция OPG, выполняющего функцию управляющего сигнала по отношению к RANKL. OPG является свободно перемещающимся рецептором, способным связывать RANK-лиганды и предотвращать их активизирующее взаимодействие с RANK-рецепторами, направленное на стимуляцию резорбционной активности остеокластов [15]. На этой стадии процесс может блокироваться или тормозиться OPG. Прогрессирование заболевания, формирование паннуса при развернутой стадии РА сопряжено с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО α и, особенно, ИЛ-6, обладающих свойствами стимулировать экспрессию RANKL различными клетками, снижению продукции OPG, т. е. развивается дисбаланс в системе иммунных медиаторов, что способствует активации остеокластов и деструкции костной ткани [10]. Выявленные в нашем исследовании различия в содержании изучаемых цитокинов у больных с различной длительностью РА, по-видимому обусловлены их свойствами, установленными в экспериментальных моделях, показавших, что ФНО α в большей степени ответствен за острое воспаление суставов, а ИЛ-1 β – за клеточную инфильтрацию и деструкцию хряща, ИЛ-6 способствует хронизации процесса, стимулируя остеокластогенез, деструкцию костной и хрящевой ткани [9].

Анализ полученных данных установил большую клиническую эффективность терапии инфликсимабом в сравнении с метотрексатом, что подтверждает результаты исследований других авторов [7]. Также установлена большая активность корригирующего влияния инфликсимаба на уровень провоспалительных цитокинов и остеопротегерина в синовиальной жидкости при РА, что напрямую связано с влиянием препарата

на продукцию ФНО α . Известно, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α обладают частично перекрещивающейся и самоиндуцирующей активностью [3], поэтому снижение продукции ФНО α под влиянием лечения инфликсимабом сопровождается уменьшением уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6. Важным аспектом коррекции цитокинового статуса под влиянием инфликсимаба является уменьшение содержания OPG и RANKL в синовиальной жидкости больных РА.

Следует отметить более раннее достижение положительной клинико-лабораторной динамики на фоне терапии инфликсимабом в сравнении с метотрексатом, что, по-видимому, обусловлено опосредованным противовоспалительным действием данного препарата, заключающимся в высвобождении под его влиянием аденозина, который при взаимодействии со своими рецепторами становится мощным эндогенным противовоспалительным медиатором, тормозящим продукцию токсических метаболитов кислорода, угнетающим продукцию лейкотриенов, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [8].

Полученные результаты дают основание рекомендовать применение инфликсимаба на ранних этапах развития РА, что позволяет рассчитывать на наиболее благоприятный исход заболевания, включая достижение ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М., 2003. – С. 82–90.
2. Кетлинский С.А. Цитокины. – С.-Пб.: Фолиант. – 2008. – 550 с.
3. Насонова В.А. Ревматология. – М.: Медицина, – 2008. – 457 с.
4. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевт. – 2004. – № 5 – С. 5–7.
5. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 72–75.
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.
7. Насонов Е.Л. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при РА: место этанерцепта // Научно-практическая ревматология. – 2008, № 5. – С. 1–20.
8. Потанин Т.К. Ревматоидный артрит. Новые данные о старой болезни. – М., 2007. – 68 с.
9. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2009. – 302 с.
10. Шостак Н.А., Тимофеев В.Т. Кардиоваскулярные нарушения и остеопороз у больных ревматоидным