ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА И АНТИТЕЛА К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНОВОМУ ПЕПТИДУ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ

*Кафедра факультетской терапии
Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

Проведено исследование динамики сывороточной концентрации фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и антител к циклическому цитруллиновому пептиду (AntiCCP) у 12 больных с ревматоидным артритом после курсового лечения инфликсимабом. Установлено значимое снижение концентрации TNF- α через 6 и 14 недель после лечения, уровень AntiCCP снижался только через 14 недель. У 2 больных отмечены признаки толерантности к проводимой терапии с отсутствием клинической динамики и снижения уровня AntiCCP.

Таким образом, уровень AntiCCP наряду с общепринятыми показателями может быть использован для оценки эффективности терапии инфликсимабом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фактор некроза опухоли- α , цитруллиновый пептид, инфликсимаб.

L. N. YELISEYEVA, S. P. ORANSKY, Y. V. VASINOVA

TUMOUR NECROSIS FACTOR AND ANTICYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH INFLIXIMAB

*Department of Faculty Therapeutics, Kuban State Medical University,
Krasnodar, 4 Sedina str. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

The aim of this study is determine the serum concentrations dynamics of tumour necrosis factor- α (TNF- α) and anti-cyclic citrullinated peptide (AntiCCP) antibodies in 12 patients with rheumatoid arthritis (RA), treated with infliximab.

We find the decreasing of TNF- α concentration after 6 and 14 weeks of treatment. AntiCCP level was reduced only after 14 weeks. 2 patients demonstrated the tolerance to treatment with negative dynamics of clinical symptoms and AntiCCP levels. According our data AntiCCP level may be used for monitoring of infliximab therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor- α , citrullinated peptide, infliximab.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных и социально значимых ревматических заболеваний с популяционной частотой от 0,6 до 1,3%, сопровождающихся ранней инвалидизацией [1]. Действие базисных препаратов, основным из которых является метотрексат, направлено на подавление иммуновоспалительного процесса и предотвращение деструкции суставов [2]. Однако эти препараты не всегда достаточно эффективны и безопасны, в связи с чем интенсивно продолжается поиск новых средств для лечения РА. Одним из существенных достижений в лечении РА последних лет стало применение антицитокиновых препаратов (биологических агентов), в частности, моноклональных антител против фактора некроза опухоли- α – инфликсимаба (ремикейда) [1], что привело к пересмотру стандартов фармакотерапии РА. Вместе с тем сведения о показаниях, сроках начала, длительности данной терапии, а также о механизмах формирования резистентности к антицитокиновым препаратам достаточно противоречивы [6].

С учетом вышеизложенного весьма актуальной научной задачей является многофакторное изучение эффективности антицитокиновой терапии при РА.

Роль фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в развитии и прогрессировании иммунного воспаления при РА в настоящее время не вызывает сомнения [3]. Именно многочисленные неблагоприятные клеточные и биохимические эффекты этого цитокина являются точкой приложения инфликсимаба. Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (AntiCCP) являются относительно новым высокоспецифичным клинико-иммунологическим маркером активности РА [5]. Очень важно, что титр AntiCCP ассоциирован с прогрессированием эрозивных суставных поражений [4] и определяется как при серопозитивном, так и при серонегативном РА.

Целью исследования явилось изучение динамических изменений сывороточной концентрации TNF- α и AntiCCP на фоне курса антицитокиновой терапии препаратом инфликсимаб.

Материалы и методы

Обследованы 12 больных серопозитивным РА (2 мужчин, 10 женщин) средней и высокой степени активности в возрасте $48,1 \pm 10,4$ года, с длительностью заболевания $18,3 \pm 8,6$ года, II–III рентгенологическими стадиями. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями Американской ревматологической

Уровень традиционных сывороточных маркеров и TNF- α , AntiCCP у больных ревматоидным артритом на фоне терапии инфликсимабом

Показатель	Контрольная группа (n=8)	Исходно (n=12)	Через 6 недель (n=12)	Через 14 недель (n=10)	p 2-3	p 2-4	p 2-5	p 3-4	p 3-5
1	2	3	4	5	6				
СОЭ, мл/мин.	7,8	35,3 22,4	28	25	0,003	0,03	0,03	0,05	0,04
	4,8	40,1	23	12,2					
	16,3		37	30					
С-реактивный белок, мг/л	7,4	34,7 18,4	29,5 12,9	9,7	0,04	0,03	0,05	0,04	0,03
	2,7	36,6	32,1	4					
	10,1			22,7					
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	4	61,1 16,3	49,2 12,3	46,2	0,002	0,01	0,01	0,05	0,04
	2	94,7	66,9	8					
	7			79					
AntiCCP, ЕД/мл	0,1	53,2	45,2	23,3	0,0005	0,006	0,002	0,05	0,01
	0	35	38	12					
	0,3	96	84,2	58					
TNF- α , пкг/мл	15,2	178,1 101;	123,7 116,2;	74,3	0,01	0,02	0,006	0,04	0,03
	6,3;	243	143,1	70,5					
	21,7			104,5					

Примечание: данные представлены в виде: медиана, 25, 75 процентиля; р 3-4, 3-5 – статистическая значимость при сравнении параметров с исходным уровнем по критерию Уилкоксона; р 2-3, 2-4, 2-5 – статистическая значимость при сравнении с контрольной группой по U-критерию Манна-Уитни.

ассоциации и клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России (2005). Пациенты получали комбинированную терапию метотрексатом в дозе 10–15 мг/нед. и инфликсимабом в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно по утвержденной схеме: исходно, через 2, 6 и далее через 14 недель. Полный курс лечения инфликсимабом проведен 10 пациентам. Контрольную группу составили 8 практически здоровых лиц (2 мужчин, 6 женщин) со средним возрастом 46,3±6,4 года.

Показатели СОЭ, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) оценивали с помощью автоматического биохимического анализатора. Концентрацию TNF- α , AntiCCP исследовали с помощью иммуноферментного анализатора Statfax 2100 с использованием готовых наборов реактивов для иммуноферментного анализа (производства компаний «Протеиновый контур», Axis-Shield Diagnostics) в исходном состоянии, через 6 и 14 недель. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы, 25, 75 процентиля, различия между группами оценивали с использованием критериев Манна-Уитни и Уилкоксона.

Результаты исследования

Показатели активности традиционных маркеров РА, концентрации TNF- α , AntiCCP на фоне курса терапии инфликсимабом представлены в таблице.

При оценке исходного уровня традиционных маркеров, а также концентрации TNF- α и AntiCCP с высокой степенью достоверности определено значительное их

повышение по сравнению с контрольной группой. На фоне курса терапии инфликсимабом отмечено снижение активности заболевания, которое наряду с субъективным клиническим улучшением сопровождалось и достоверным уменьшением концентрации практически всех исследованных маркеров по сравнению с контрольной группой.

При сравнении с исходным уровнем изучаемых показателей в группе больных, получавших инфликсимабом, через 6 недель терапии отмечено снижение уровня С-реактивного белка, TNF- α при сохранении повышенных значений AntiCCP, ревматоидного фактора. При анализе индивидуальных данных также нами установлено, что у 2 из 12 больных (17%) при снижении уровня TNF- α не отмечалось положительной динамики концентрации AntiCCP, что сопровождалось и снижением клинической эффективности препарата, в связи с чем эти больные были исключены из исследования. Через 14 недель лечения все основные изучаемые параметры статистически значимо уменьшились по сравнению с исходным уровнем.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования нами продемонстрирована высокая клинико-иммунологическая эффективность инфликсимаба у больных с РА с благоприятным влиянием на все основные маркеры заболевания, а также на сывороточные уровни TNF- α и AntiCCP. Весьма важно отметить, что динамика концентрации AntiCCP сопровождалась большим статистическим уровнем значимости по сравнению

с традиционными маркерами – СОЭ, СРБ, РФ. В то же время весьма важно, что у некоторого количества больных РА антицитокинные препараты, по-видимому, не способны значимо повлиять на пути прогрессирования аутоиммунного поражения, не связанные с TNF- α .

Таким образом, 14-недельный курс терапии инфликсимабом приводит к значимому снижению концентрации традиционных маркеров активности РА, а также AntiCCP и TNF- α . По полученным нами данным, показатель сывороточной концентрации AntiCCP может быть использован наряду с общепринятыми в качестве оценки эффективности терапии инфликсимабом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14 (1). – С. 1–4.
2. Breedveld F., Kalden J. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 627–633.

3. Brennan F. M., Maini R. N., Feldmann M. TNF α -a pivotal role in rheumatoid arthritis? // Br. J. Rheumatol. – 1992. – Vol. 31. – P. 293–298.

4. Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K. et al. BARFOT Study Group: Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1090–1095.

5. Rantapaa-Dahlqvist S., de Jong B. A., Berglin E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – P. 2741–2749.

6. Wolbink G. J., Voskuyl A. E., Lems W. F. et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 704–707.

Поступила 07.12.2008

Л. Н. ЕЛИСЕЕВА, И. В. СЕМИЗАРОВА

СПОСОБ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 8918-017-89-84

На основании обследования 78 больных системной склеродермией с синдромом Рейно методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия) разработан способ объективной оценки тяжести сосудистых нарушений в микроциркуляторном звене системы кровообращения. Установлено, что наиболее информативными показателями ЛДФ могут быть вазомоторная активность, отношение амплитуд высокочастотных и низкочастотных колебаний, реакция капиллярного кровотока на окклюзию, эндотелийзависимый компонент, снижение кровотока на 2–5-й минутах после нитроглицерина (НГ). Авторами предложены критерии эффективности вазодилатирующей терапии, основанные на изменении указанных показателей. Предлагаемый способ позволяет оценить тяжесть сосудистых нарушений у больных синдромом Рейно на фоне системной склеродермии и определить рациональность вазодилатирующей терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия, синдром Рейно, микроциркуляция, вазодилатирующая терапия.

L. N. YELISEYEVA, I. V. SEMIZAROVA

THE METHOD OF OBJECTIVE MEASURING OF HEAVINESS OF MICROCIRCULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

Faculty Of Faculty Therapy, The Kuban State Medical University,
Krasnodar, Sedina, 4. Phone 8918-017-89-84

The based on examination of 78 patients with systemic scleroderma and secondary Raynaud's phenomenon using the method of laser Doppler flowmetry (LDF) («ЛАЗМА» Russia) was offer the method for objective estimation of microcirculatory abnormalities.

It was concluded that the more informative indexes of LDF are vasomotion activity, relation between high and low frequency oscillation, the reaction of capillars in occlusal test, endothelial dependence component and reduction of blood flow after nitroglycerin.

The authors proposed the predictable criteria for the efficiency of vasodilatation therapy. Proposed method may used for measuring of heaviness Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis and for diagnose adedequate of vasodilatations treatment.

Key words: systemic scleroderma, Raynaud's phenomenon, microcirculation, vasodilatation therapy.

Среди диффузных заболеваний соединительной ткани особое место занимает системная склеродермия (ССД), отличающаяся длительным течением и сложностями коррекции ее основных проявлений. Наряду с патогномичными прогрессирующими изменения-

ми кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт) ССД характеризует типичный распространенный вазоспастический синдром Рейно (СР), встречающийся у больных ССД в 95% случаев [3]. Клинически СР