

ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

**Е.В. Мащенко
Л.И. Князева
Л.А. Князева
И.И. Горайнов**

*Курский
государственный
медицинский
университет*

*e-mail:
kafedra_ni@bk.ru*

Представлены результаты исследований показателей цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10) и структурно-функциональных характеристик сосудистого русла (индексы AIX, ASI, скорость распространения пульсовой волны) у 76 больных (50 женщин и 26 мужчин псориатическим артритом (ПсА) с высокой и умеренной активностью заболевания. Установлено наличие провоспалительной цитокинемии, увеличение концентрации ИЛ-10 при ПсА. Определено снижение эластичности (увеличение индексов AIX, ASI) и увеличение жесткости (увеличение СРПВ) при ПсА. Установлены достоверные корреляционные связи между уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и СРПВ ($r=0,54$, $p<0,05$, $r=0,47$, $p<0,05$, $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно), индексами AIX, ASI и уровнем ИЛ-10 ($r=0,43$, $p<0,05$, $r=0,47$, $p<0,05$).

Выявлено, что терапия инфликсимабом в течение 50 недель наряду с активным противовоспалительным действием приводит к снижению жесткости и увеличению эластичности сосудистого русла у больных ПсА.

Ключевые слова: провоспалительные и противовоспалительные цитокины, жесткость сосудистого русла, инфликсимаб, псориатический артрит.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, обычно ассоциированное с псориазом, сопровождается повышением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с популяцией в 1,6 раза [14]. При ПсА чаще, чем в популяции, регистрируют заболевания, связанные с прогрессированием атеросклероза: артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца. При этом к факторам сердечно-сосудистого риска при псориатическом артрите относят высокую активность заболевания, увеличение СОЭ, рентгенологическую деструкцию суставов [9, 12]. Исследования последних лет показали важную тесную взаимосвязь патологических изменений, связанных с повышением жесткости артериального русла и частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений [3, 6, 15]. Жесткость артериальной стенки названа независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Однако надо отметить, что жесткость сосудистого русла и механизмы ее прогрессирования у больных с различными формами ПсА нуждаются в уточнении.

Поэтому изучение связи между активностью иммунного воспаления, определяющего прогрессирование ПсА, и показателями жесткости сосудистой стенки имеет важное значение с позиций уточнения механизмов развития сердечно-сосудистой патологии при ПсА, оптимизации терапии. С учетом важности воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний следует полагать, что методы лечения, влияющие на активность ПсА, способны снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Все это определяет перспективность клинического исследования жесткости сосудистой стенки, ее взаимосвязи с активностью иммунного воспаления у больных ПсА.

В последние годы в лечении ПсА наметился значительный прогресс, обусловленный разработкой и внедрением в клиническую практику нового класса противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), значительно расширивших терапевтические возможности при ПсА. В последние годы в качестве базисной противовоспалительной терапии у больных ПсА достаточно широко применяются ингибиторы ФНО- α , в частности, инфликсимаб [2, 5, 7]. И если подавление активности воспалительного процесса при ПсА под воздействием инфликсимаба не вызывает сомнений, то влияние на структурно-функциональное состояние сосудистого русла и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до сих пор окончательно не установлено.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи провоспалительной цитокинемии и жесткости сосудистой стенки у больных ПсА и их динамики на фоне терапии инфликсимабом.

Материалы и методы исследования. Обследовано 76 больных с полиартритическим вариантом ПсА с умеренной ($2,4 > DAS4 \leq 3,7$) и высокой ($DAS4 > 3,7$) активностью, длительностью заболевания от 2 до 10 лет (из них 50 женщин и 26 мужчин). Средний возраст обследованных составил $42,3 \pm 8,2$ года. Группа контроля представлена 20 здоровыми донорами.

Критериями включения пациентов в исследование явились: полиартритическая (ревматоидоподобная) форма ПсА с высокой ($DAS4 > 3,7$) и умеренной активностью ($2,4 > DAS4 \leq 3,7$); распространенный псориаз; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению ГИБП; пациенты, получавшие в качестве ГИБП инфликсимаб.

Критериями исключения пациентов из исследования явились: ПсА минимальной степени активности; все другие формы ПсА за исключением ревматоидоподобной; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование; инфекционно-воспалительные процессы любой локализации.

Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся на основании анализа клинической симптоматики ПсА с использованием комбинированного индекса активности заболевания – индекса PASI (Psoriatic Area Severity Index); DAS (Disease Activity Score); ACR (критерии Американской коллегии Ревматологов) и PSARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) после 50 недель терапии. Инфликсимаб вводили внутривенно капельно по 200 мг в соответствии с рекомендуемой схемой: через 2, 4, 6 недель после первой инфузии, затем каждые 8 недель в течение 50 недель.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем НОО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Параметры жесткости сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» г. Новосибирск и программного комплекса BPLab.

Определялись следующие показатели: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); CRPB (см/с) – скорость распространения

пульсовой волны (вычислялась по формуле
$$= \frac{l + l (ASc + AA + 1/3 AB)}{PTT}$$
;

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)$ сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением программного комплекса STATISTICA 6,0 for Windows.

Результаты исследований и их обсуждение. Определение показателей, характеризующих упруго-эластические свойства артериального русла у больных ПсА, показало снижение показателя времени распространения пульсовой волны (PTT) на $13,5 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Максимальная скорость нарастания артериального давления $(dPdt)_{max}$, косвенно отражающая нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны, была в $1,5 \pm 0,3$ раза меньше (при $p < 0,01$) у больных ПсА ($620,8 \pm 10,9$ мм рт. ст./с) по сравнению с группой контроля. Индекс ригидности (ASI) составил $45,4 \pm 3,1$ у больных с ПсА, что в $1,3 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) раза превышало контрольные значения ($35,1 \pm 1,8$).

Индекс аугментации (AIx), определяющий эластичность артериального русла, был выше в $3,1 \pm 0,6$ раза у больных с ПсА по сравнению с показателем в группе контроля ($-9,7 \pm 0,8\%$ и $-29,8 \pm 2,3\%$ соответственно). Выявлено повышение систолического индекса площади (Ssys) на $16,8 \pm 1,6\%$ в группе обследованных больных с ПсА в сравнении с контролем. Данные изменения свидетельствуют о снижении эластических свойств сосудов у больных ПсА. Установлены достоверные зависимости между длительностью

ПсА и индексом ригидности, индексом аугментации ($\chi^2=11,8$, $p<0,05$; $\chi^2=12,4$, $p<0,05$ соответственно).

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся критерием жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с ПсА на $10,8\pm 0,6\%$ ($p<0,05$) в сравнении с контролем ($119,8\pm 4,1$ см/с). Проведенный корреляционный анализ установил наличие достоверных связей между величиной индекса DAS4, определяющего активность заболевания, и СРПВ ($r=0,59$, $p<0,05$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных ПсА имеют место нарушения упруго-эластических свойств сосудистого русла, характеризующиеся снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки, коррелирующие с длительностью и активностью заболевания.

С учетом патогенетического значения дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе ПсА, также важной их роли в реализации процессов регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия и модуляции функций сосудистой стенки [1, 10, 12, 14], проведено определение цитокинового профиля в сыворотке крови больных ПсА.

Исследование исходного уровня цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 в сыворотке крови больных ПсА показало достоверное увеличение ФНО- α в $6,96\pm 1,1$ раза ($p<0,05$), ИЛ-1 β – в $2,7\pm 0,8$ раза ($p<0,05$), ИЛ-6 – в $13,1\pm 2,7$ раза ($p<0,05$), ИЛ-10 – в $4,7\pm 0,6$ раза ($p<0,05$) в сравнении с контрольными показателями (табл.). В каскаде провоспалительных цитокинов при ПсА ключевое значение принадлежит ФНО- α , концентрация которого повышается в биологических средах и тканях организма, в частности, очагах псориаза, синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости и крови [2].

Таблица

Показатели цитокинового профиля в сыворотке крови больных ПсА

№ п/п	Группы обследованных	ФНО- α пг/мл	ИЛ-1 β пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-10 пг/мл
1	Группа контроля	$32,2\pm 4,6$	$36,1\pm 6,3$	$13,2\pm 1,9$	$13,4\pm 2,6$
2	Больные ПсА	$224,4\pm 14,2^{*1}$	$96,8\pm 7,4^{*1\pm}$	$172,4\pm 9,2^{*1}$	$62,6\pm 4,2^{*1}$

Примечание: * – отмечены достоверные различия средних арифметических ($p<0,05$).

Известно, что ФНО- α проявляет множественные провоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, имеющие функциональное значение в развитии аутоиммунных, тромботических и атеросклеротических нарушений при ревматических заболеваниях. ФНО- α усиливает синтез белков острой фазы гепатоцитами, активирует моноциты, стимулирует фагоцитоз и продукцию свободных радикалов, индуцирует экспрессию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- γ гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, трансформирующего фактора роста β_1) и клеточных молекул адгезии, вызывает неоангиогенез; увеличивает выработку коллагена II типа. ФНО- α может способствовать развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, резорбции костной ткани и других метаболических нарушений [15]. Важно подчеркнуть, что ФНО- α в цитокиновой иерархии занимает стабильно более высокую позицию и стимулирует продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6 [10, 11], ФНО- α и ИЛ-1 β обладают синергической и самоиндуцирующей активностью, потенцируя развитие синовита с лейкоцитарной инфильтрацией сустава [2]. ФНО- α и ИЛ-1 β являются мощными индукторами ИЛ-6, которому принадлежит важная роль в патогенезе ПсА. ИЛ-6 синтезируется в большом количестве в ответ на системное воспаление, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 β и ФНО- α , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса. ИЛ-6 является мультифункциональным Th-2-цитокином, участвующим в дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие антитела, а также в регуляции острофазового ответа [11].

Определение концентрации ИЛ-10, обладающего противовоспалительной активностью, показало увеличение его сывороточной концентрации в $4,7 \pm 0,6$ раза ($p < 0,05$) при ПсА в сравнении с контролем. ИЛ-10 продуцируется моноцитами, CD5⁺ – В-клетками, макрофагами, CD4⁺ Т-клетками. Этот цитокин подавляет экспрессию ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и матриксных металлопротеаз, ингибирует активность макрофагов, регулирует экспрессию молекул адгезии VCAM-1 эндотелиальными клетками [1]. Гиперпродукцию ИЛ-10 при ПсА можно рассматривать в качестве механизма ограничения бесконтрольного развития воспаления и предотвращения неограниченного повреждения собственных тканей [4]. Следует при этом отметить, что хроническая гиперпродукция ИЛ-10 может сопровождаться активацией НК-клеток, увеличением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ФНО- α , ИНФ- γ), развитием иммуностимулирующих эффектов [8].

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями цитокинового профиля. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1 β и величиной СРПВ ($r = 0,54$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и СРПВ ($r = 0,47$, $p < 0,01$); ФНО- α и СРПВ ($r = 0,58$, $p < 0,05$); ИЛ-10 и СРПВ ($r = 0,41$, $p < 0,05$), между ИЛ-1 β и АІх, АSI ($r = 0,39$, $p < 0,05$, $r = 0,43$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и АІх, АSI ($r = 0,51$, $p < 0,05$, $r = 0,49$, $p < 0,05$ соответственно); ФНО- α и АІх, АSI ($r = 0,63$, $p < 0,05$, $r = 0,66$, $p < 0,05$); ИЛ-10 и АІх, АSI ($r = 0,43$, $p < 0,05$, $r = 0,47$, $p < 0,05$).

Наличие высокой степени корреляционной зависимости между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями иммунного статуса свидетельствует о патогенетической роли ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 в повышении жесткости артериального русла у больных ПсА, что напрямую обусловлено свойствами данных цитокинов не только определять активность и прогрессирование заболевания, но и потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции, активировать систему свертывания крови, усиливать тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижать продукцию NO, поддерживать активность воспаления эндотелия сосудистого русла, усугублять гипер- и дислипидемию [1]. Надо отметить, что ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином и обладает защитным эффектом по отношению к развитию атеросклеротического поражения сосудистой стенки, заключающимся в снижении продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), индукции рецепторного антагониста ИЛ-1, снижении экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками [4]. Однако при ПсА степень увеличения продукции ИЛ-10 может быть недостаточной для подавления активности воспаления, что приводит к хронической гиперпродукции ИЛ-10, сопровождающейся увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов с активацией воспаления эндотелия сосудов.

Анализ клинической эффективности инфликсимаба у больных ПсА показал, что число пациентов с ответом по DAS4 ($DAS \leq 2,4$) равнялось 88,15%. Общее снижение среднегруппового индекса PASI после 50 недель терапии инфликсимабом составило 86,8%, критериев ACR 20/50/70 достигли 25%; 30,3% и 44,7% больных соответственно. К концу 50-й недели терапии инфликсимабом критериям PSARC соответствовало 75% больных. PASI 70 и PASI 90 соответствовали 71,1 и 28,9% больных ПсА, что свидетельствует о достаточно высокой клинической эффективности инфликсимаба.

Изучение влияния терапии инфликсимабом на показатели иммунного статуса у больных ПсА показало следующие результаты. После 50 недель лечения выявлено достоверное уменьшение сывороточной концентрации изучаемых цитокинов: содержание ФНО α снизилось на $69,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β -на $60,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $59,8 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-10 – на $39,9 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о корригирующем действии инфликсимаба на провоспалительную цитокинемию. Важно также отметить, что под влиянием инфликсимаба происходит модуляция иммунокомпетентных клеток, что выражается в увеличении числа регуляторных Т-клеток, повышении порога активации CD3, восстановлении баланса между синтезом цитокинов Th₁/Th₂, что сопровождается положительной клинической динамикой заболевания [13].

Оценка упруго-эластических свойств артериального русла после 50 недель применения инфликсимаба у больных ПсА показала достоверное увеличение РТТ на $9,1 \pm 0,2\%$, ($133,1 \pm 2,7$ мс).

Максимальная скорость нарастания артериального давления $(dP/dt)_{max}$ (мм рт. ст./с) на фоне лечения инфликсимабом повысилась на $28,3 \pm 3,4\%$ ($p < 0,01$) и достоверно не отличалась от уровня контроля.

Индексы аугментации (AIx) и ригидности (ASI) уменьшились в $1,8 \pm 0,2$ раз ($p < 0,05$) и на $23,4 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о повышении эластичности артериального русла.

Среднее значение S_{sys} у больных ПсА после лечения инфликсимабом существенно не отличалось от контроля. После терапии инфликсимабом СРПВ уменьшилась на $7,1 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с исходным показателем и достоверно не отличалась от контрольного значения. Известно, что СРПВ характеризует жесткость сосудистого русла, ее снижение свидетельствует об улучшении структурно-функциональных свойств сосудистого русла и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. У больных ПсА установлено повышение жесткости и снижение эластичности сосудистого русла, коррелирующее с длительностью и активностью заболевания.
2. Прогрессирование нарушений упруго-эластических свойств артериального русла у больных ПсА напрямую связано с увеличением концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10.
3. Инфликсимаб наряду с клинической активностью обладает вазопротективным действием, что характеризуется снижением жесткости и увеличением эластичности сосудистой стенки при ПсА.

Литература

1. Александрова, Е.Н. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Ч. II: Маркеры повреждения эндотелия, воспаления и активации клеточного иммунитета / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонов // Науч.-практ. ревмат. – 2010. – №5. – С. 67-74.
2. Бадочкин, В.В. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в терапии псориатического артрита / В.В. Бадочкин, И.А. Трошкина, Ю.Л. Корсанова // Современная ревматология. – 2010. – №4. – С. 72-76.
3. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Б. Кобалава, Ю.В. Котовская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – №5 (6). – С. 11-14.
4. Кетлинский, С.А. Цитокины. / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб., 2008. – 560 с.
5. Коротаева Т.В. Современные возможности терапии псориатического артрита / Т.В. Коротаева // Современная ревматология. – 2008. – №2. – С. 18-19.
6. Лопатин, Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин // Сердце. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 128-132.
7. Насонов, Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов. – М., 2005. – 56 с.
8. Новиков, А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатронова, Е.Л. Насонов // Научно-практ. ревм. – 2010. – №2. – С. 71-82.
9. Оценка влияния традиционных факторов кардиоваскулярного риска и воспаления на структурные характеристики артериальной стенки при псориатическом артрите / Т.В. Короткова, Е.Ю. Логинова, Э.С. Мар и др. // Науч.-практ. ревмат. – 2009. – № 4. – С. 20-25.
10. Сигидин, Я.А. Биологическая терапия в ревматологии // Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – М. : Практическая медицина, 2009. – 302 с.
11. Alenius, G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients of psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. RantapaaDakipist // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – № 27(1). – P. 20-23.

12. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis / J. Canete, J. Pablos, K. Sanmarti et al. // *Arthr. Rheum.* – 2004. – № 50. – P. 1636-41.

13. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis / Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V. et. Al. // *J. Rheumatol.* – 2006. – №33. – P. 2167-72.

14. Mease, P.L. Psoriatic arthritis treatment biological response modifiers / P.L. Mease, C.E. Antoni // *Am. Rheum. Dis.* – 2005. – №64 (2). – P. 78-82.

15. Haeh, B.H. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B.H. Hahn, G. Grossman, W. Chen. // *J. Autoim.* – 2007. – №28 (2-3). – P. 69-75.

INFliximab INFLUENCE ON VALUES OF CYTOKINE PROFILE AND VASCULAR WALL STIFFNESS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

E.V. Maschenko

L.A. Knayzeva L.I. Knayzeva I.I. Gorayinov

Kursk State Medical University e-mail: kafedra_n1@bk.ru

76 patients (50 women and 26 men) with psoriatic arthritis high and middle disease activity, were determined according some components of cytokine profile (interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin -10 (IL-10)) and structure-functional characteristics of vessel wall (AIx, ASI, the speed of pulse wave spreading). There was a significant association between the levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and the speed of pulse wave spreading ($r=0,64$, $p<0,05$; $r=0,71$, $p<0,05$; $r=0,78$, $p<0,05$), indices AIx, ASI and IL-10 level ($r=0,61$, $p<0,05$; $r=0,53$, $p<0,05$). Infliximab-treated patients during 50 weeks demonstrated except good clinical response, also decreased levels of proinflammatory cytokines and increased elasticity of vessel wall.

Key words: pro- and anti-inflammatory cytokines, rigidity of vessel wall, infliximab, psoriatic arthritis.