

П.Д. БОЛОТОВ, Ф.С. МУСИНА, З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА

616.72-002

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Влияние лефлуномида на показатели цитокинового статуса у больных псориатическим артритом

Болотов Павел Дмитриевич

аспирант кафедры госпитальной терапии № 1

450104, г. Уфа, Уфимское шоссе, д. 6, кв. 6, тел. 8-917-345-72-19, e-mail: svet_lana1976@mail.ru

В статье представлены результаты оценки цитокинового статуса и эффективности лефлуномида у больных с псориатическим артритом (ПА). Выявлено значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, связанное с активностью системного воспаления и клинико-анатомической формой артрита. Установлено отчетливое симптом-модифицирующее действие лефлуномида в отношении суставного синдрома у больных с ПА, положительное влияние препарата на цитокиновый статус к 6-му месяцу лечения.

Ключевые слова: псориатический артрит, цитокиновый статус, лефлуномид.

P.D. BOLOTOV, F.S. MUSINA, Z.R. KHISMATULLINA

Bashkir State Medical University, Ufa

Effect of leflunomide on indicators of cytokine status in patients with psoriatic arthritis

The article presents the results of the evaluation of cytokine status and effectiveness of leflunomide in patients with psoriatic arthritis (PsA). Revealed a significant increase in proinflammatory cytokines associated with the activity of systemic inflammation, and clinical and anatomical form of arthritis. It was established a clear symptom-modifying effect of leflunomide on joint syndrome in patients with PsA, the positive effects of the drug on cytokine status at 6 months of treatment.

Keywords: psoriatic arthritis, cytokine status, leflunomide.

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов, представляющих собой хроническое рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением кожи и внутренних органов, занимая одно из первых мест среди кожной патологии, и которым, по данным разных авторов, страдает не менее 7% населения планеты [1]. В формировании и реализации клинических проявлений псориаза участвуют многочисленные факторы. Многие зарубежные и отечественные исследователи отмечают ведущую роль иммунных механизмов в патогенезе псориаза и особенно псориатического артрита (ПА) [2, 3].

Известно, что система иммунитета выполняет регуляторную роль, причем большинство иммунорегуляторных эффектов иммунной системы опосредовано цитокинами [4], которые в настоящее время относят к наиболее перспективным маркерам нарушения процессов иммунорегуляции при воспалительных заболеваниях [5]. Продукция цитокинов носит активационный характер и обеспечивает информационный обмен между клетками, вовлеченными в воспалительный процесс. Особенность генеза цитокинемии при псориазе заключается в том, что у пациентов по мере развития заболевания нара-

стает количество клеточных структур с высокой продукцией цитокинов.

Основу лекарственной терапии ПА составляют симптом-модифицирующие (СМП) и болезнь-модифицирующие (БМП) препараты. Первые из них являются быстро действующими препаратами и направлены на подавление воспаления, боли и ригидности (скованности). СМП не влияют на темпы прогрессирования заболевания, в частности не задерживают развития и прогрессирования структурных (рентгенологических) изменений в суставах. БМП, напротив, направлены на подавление иммунного воспаления и являются препаратами патогенетического действия. Они способны индуцировать ремиссию ПА или снизить темпы суставной деструкции. Большой интерес представляет новый иммунодепрессант метаболического действия — лефлуномид (ЛФ), селективный ингибитор de novo синтеза пиримидина, необходимого для активации и пролиферации Т-лимфоцитов, который был первоначально разработан для лечения ревматоидного артрита (РА). В течение последних 10 лет противовоспалительные и базисные свойства ЛФ, а также его удовлетворительная переносимость были доказаны в многочисленных клинических исследованиях у пациентов

с ПА как за рубежом, так и в России [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Сходство патогенеза ПА и ПА послужило обоснованием для его использования в качестве базисного препарата в лечении ПА.

В соответствии с вышеизложенным целью исследования явилось изучение цитокинового статуса и влияния базисной терапии на изменение цитокинового статуса у больных ПА.

Материал и методы

Исследование выполнено у 54 больных с ПА (20 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 32 до 60 лет (средний возраст $46,5 \pm 5,6$ года) с давностью заболевания от 6 мес. до 10 лет. Группу контроля составили здоровые люди, сопоставимые по полу и возрасту ($n=25$).

Критериями включения в исследование были:

1. Диагноз ПА в соответствии с критериями CASPAR. 2. Мужчины и женщины от 18 до 60 лет включительно. 3. Не менее 5 болезненных и 5 припухших суставов. 4. Стабильная доза НПВП и ГК (<10 мг/сут. преднизолона или эквивалентная доза другого глюкокортикоидного препарата) на протяжении всего исследования и за 28 дней до начала лечения. 5. Отсутствие базисной терапии в течение 28 дней до начала лечения.

Критериями исключения были:

1. Атипичные формы псориаза. 2. Предшествующее применение ЛФ. 3. Клинически значимые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, иммунологических и эндокринных расстройств, неврологических и психических заболеваний; злокачественные опухоли или лимфопролиферативные заболевания в анамнезе. 4. Инфекционные заболевания (локальные или системные) в течение 3 мес. до начала лечения ЛФ; позитивность по ВИЧ, аHCV или HBsA. 5. Нарушение функции печени или почек (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, $Cr > 1,5$ от ВГН, повышение уровня общего билирубина более 30 мкмоль/л), нарушение функции кроветворения ($Hb < 100$ г/л, $Tr < 100 \times 10^9$, $L < 3,0 \times 10^9$) на скрининговом визите.

Все пациенты, включенные в исследование, до начала проведения каких-либо процедур, связанных с участием в нем, подписали информированное согласие.

Диагноз ПА устанавливали на основании диагностических критериев CASPAR [13]. Подавляющее большинство больных соответствовали I и II классу функциональной недостаточности по ACR. У 14 (25,9%) больных длительность ПА к моменту назначения ЛФ составила менее 3 лет, у 22 (40,7%) — от 3 до 10 лет, у 18 (33,33%) — 10 лет и более. Большая часть пациентов ($n=45$, или 83,33%) до включения в исследование получали 1 или более БМП — метотрексат, сульфасалазин, 4 больным проводили терапию ГКС (преимущественно в виде внутрисуставных инъекций). Всем пациентам до участия в исследовании были назначены различные НПВП в стандартных противовоспалительных дозировках.

В зависимости от лечения больные были разделены на 2 группы: 1-я группа, включавшая 30 пациентов, получала метотрексат (МТ) в дозе 15–20 мг в нед., другая (2 группа), состоявшая из 24 больных, — лефлуномид (ЛФ) первые три дня в дозе 100 мг/сут, потом по 20 мг/сут, у некоторых больных доза временно уменьшалась до 10 мг/сут при появлении реакций непереносимости. По тяжести течения псориаза больные подразделялись на подгруппу средней тяжести — 23 больных (индекс PASI < 30 баллов) и тяжелой степени — 31 пациент (индекс PASI > 30 баллов). Оценку результатов терапии проводили на основании изменения клинической симптоматики через 1, 3, 6 и 12 месяцев лечения.

Оценка эффективности терапии ПА включала динамику показателей суставного синдрома (Psoriatic Arthritis Response Criteria — PsARC), критерии улучшения ACR20 (модифицированные для ПА), HAQ, PASI, СОЭ, СРБ) и кожного синдрома (с помощью цифровой оценочной шкалы зуда, общей оценки активности псориаза по 5-балльной шкале Likert и PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Определение содержания цитокинов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (Россия): гамма-интерферон (γ -ИФН), интерлейкин-4 (ИЛ-4), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием набора инструментов статистической макрофункции «описательной статистики» (Microsoft Excel for Windows XP). Достоверность различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона (W-тест). Уровень статистической значимости считался при $p < 0,05$ [14].

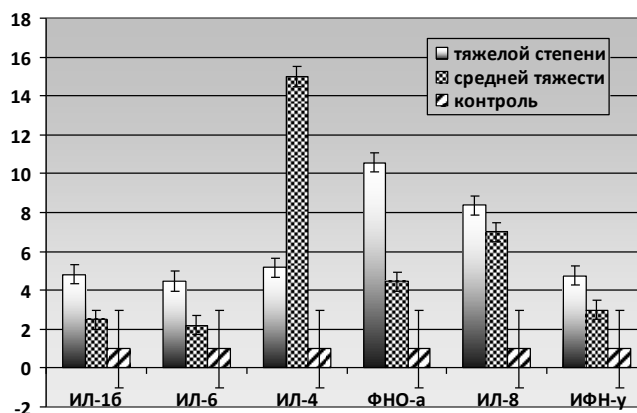
Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у всех обследованных больных псориазом имеет место значительное изменение показателей иммунитета и цитокинового статуса. Дисрегуляторные нарушения иммунитета сопровождались повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Одним из основных патогенетических звеньев при псориазе, как сегодня установлено, являются особенности функционирования иммунной системы больных, а именно — доминирование цитокинового профиля по пути Th1-типа. При этом наряду с повышением уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ ключевую роль играет повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [15, 16, 17, 18]. Активация последнего как раз и приводит к каскадному выбросу других провоспалительных цитокинов.

При анализе иммуновоспалительного статуса в зависимости от тяжести заболевания было установлено, что в сыворотке крови больных псориазом со средней степенью тяжести (индекс PASI до 30) повышены значения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИФН- γ по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,01$) (рис. 1). Выявлено, что у пациентов с индексом PASI более 30 в сыворотке крови повышены значения ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α по сравнению с пациентами с индексом PASI менее 30 ($p < 0,01$).

Рисунок 1.

Соотношение концентраций исследуемых цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания



В обеих группах больных псориазом отмечалось значительное повышение по сравнению с контролем уровня сывороточного ИФН- γ . Максимальное повышение данного показателя отмечено у больных с тяжелой формой псориаза. В этой группе уровень ИФН- γ превысил значения контрольной группы в 4,6 раза.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6, который относится к мультифункциональным цитокинам, способным усиливать пролиферацию кератиноцитов, было повышенным и в первой, и во второй группе пациентов.

Анализ содержания ФНО- α в периферической крови у больных псориазом выявил его достоверное повышение в обеих изучаемых группах. Средний сывороточный уровень ФНО- α у больных псориазом был выше во второй группе пациентов, что может служить критерием тяжести кожного процесса. Нами не было установлено существенных различий содержания ФНО- α в зависимости от пола и возраста, но имела прямая зависимость от степени тяжести псориаза и клинической формы заболевания.

Обращал на себя внимание также высокий уровень в сыворотке крови больных псориазом ИЛ-6. Анализ содержания ИЛ-6 в периферической крови у больных псориазом выявил его достоверное повышение в обеих группах. Однако средний сывороточный уровень ИЛ-6 у больных второй группы был выше аналогичных показателей первой группы наблюдения в 2,2 раза. Уровень ИЛ-4 был значимо высоким в группе больных со средней тяжестью и более чем в 2 раза ниже в группе больных с тяжелым течением.

При проведении корреляционного анализа нами были выявлены некоторые закономерности. Анализ взаимосвязи уровней цитокинов и клинических показателей позволил выявить прямую корреляцию индекса PASI и уровня ИЛ-8 ($r = +0,56$, $p < 0,01$) и обратную ИФН- γ и ЦИК ($r = -0,58$, $p < 0,008$).

Оценка состояния иммуновоспалительного статуса у всех больных с псориазом показала дисбаланс между ФНО- α и ИЛ-4: при повышении уровня провоспалительного цитокина происходило снижение значений противовоспалительного цитокина ($r = -0,625$; $p \leq 0,01$). Уровень γ -ИФН в сыворотке крови больных ПА повышался вместе с ИЛ-4 ($r = 0,582$; $p \leq 0,01$), а уровень ФНО- α снижался ($r = -0,490$; $p \leq 0,01$), что отражает дисбалансировку иммуновоспалительного статуса. Течение суставного синдрома приводит к развитию активного неуправляемого воспалительного процесса.

Увеличение площади поражения кожного покрова, усиление воспалительных и пролиферативных процессов в эпидермисе, увеличение значений индексов PASI у больных сопровождалось увеличением концентрации ФНО- α в периферическом кровотоке ($p < 0,05$). Содержание ФНО- α в крови было наиболее высоким при продолжительности обострения заболевания от 4 и более месяцев, при тяжелом течении псориаза, соответствующим значениям PASI от 35 и более, при поражении нескольких суставов ($p < 0,05$). При математическом анализе установлена однонаправленная ранговая корреляционная взаимосвязь между формой псориаза и уровнем ФНО- α в сыворотке крови ($r = +0,88$; $p < 0,05$). По мере нарастания экссудации и усиления пролиферативных процессов в эпидермисе содержание ФНО- α в крови достоверно повышалось, отражая интенсификацию иммунопатологических реакций в организме больных псориазом.

Выявлены однонаправленные положительные корреляции между концентрациями ЦИК и ФНО- α в крови ($r = +0,49$; $p < 0,05$). Нарастание иммунных сдвигов в организме больных псориазом сопровождалось гиперпродукцией провоспалительного цитокина ФНО- α .

Проведенная терапия способствовала восстановлению баланса цитокинов в сыворотке крови у больных псориазом

(таблица 1). В результате лечения у больных псориазом отмечалось снижение провоспалительных цитокинов в обеих группах через 6 месяцев лечения, нормализация к 12-му месяцу наступила только для уровней ИФН- γ .

Таблица 1.

Динамика уровня цитокинов на фоне терапии лефлуномидом и метотрексатом у больных псориазическим артритом

	Лефлуномид n=24	Метотрексат n=30	Контроль- ная группа n=25
ИЛ-6 (пг/мл)			
до лечения	82,6±2,6	84,2±2,7	6,12±0,52
через 6 месяцев	62,3±2,6	68,5±4,9	
через 12 месяцев	38,6±5,2*	44,6±8,3*	
ФНО-α (пг/мл)			
до лечения	103,1±8,9	109,2±9,1	4,42±0,68
через 6 месяцев	83,6±7,6*	89,5±9,8*	
через 12 месяцев	56,8±9,3*	69,4±8,7*	
ИЛ-8 (пг/мл)			
до лечения	89,3±5,3	92,2±5,1	4,46±0,28
через 6 месяцев	69,4±7,1	72,5±6,8	
через 12 месяцев	48,6±7,2*	52,6±7,4*	
ИЛ-1β (пг/мл)			
до лечения	71,9±3,1	75,2±2,8	6,84±0,83
через 6 месяцев	55,7±6,4	47,6±7,2*	
через 12 месяцев	41,6±7,3*	55,4±5,8*	
ИЛ-4 (пг/мл)			
до лечения	174,6±37,24	164,5±39,3	4,98±0,51
через 6 месяцев	94,5±23,72	86,7±23,9	
через 12 месяцев	54,5±13,41*	66,3±23,1*	
ИФН-γ (пг/мл)			
до лечения	13,2±3,2	11,9±3,1	5,18±1,17
через 6 месяцев	9,1±3,1	8,7±3,4	
через 12 месяцев	6,4±2,4*	6,9±2,1*	

* — достоверность различий с $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Заключение

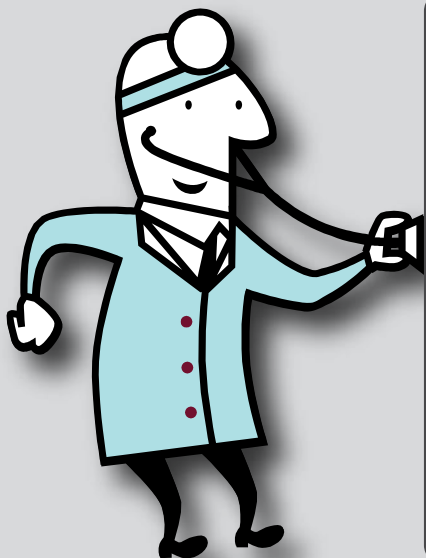
В результате проведенного исследования было выявлено, что при ПА имеется изменение цитокинового статуса, кото-



рое взаимосвязано с активностью системного воспаления и клинико-анатомической формой артрита. Установлено, что лефлуномид обладает отчетливым симптом-модифицирующим действием в отношении суставного синдрома и противовоспалительным действием у больных с ПА. Уже к концу 6-го месяца лечения наблюдалось существенное снижение уровня провоспалительных цитокинов, а также показателей боли и активности болезни по ВАШ и шкалам Likert. Быстрое и выраженное подавление активности ПА, стойкое торможение прогрессии эрозивного процесса в суставах, значительное улучшение функционального статуса пациентов, выраженное воздействие на цитокиновый статус позволяют считать лефлуномид препаратом первой линии у больных ПА, сопоставимым по действию метотрексату.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю. Современные подходы к ведению больных псориазом // Русский мед. журнал. — 2004. — Т. 12. — № 4. — С. 65-69.
- Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 13-15.
- Gottlieb A.B., Masud S., Ramamurthi R. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003; 48 (1). P. 68-75.
- Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследования систем крови в клинической практике. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.
- Винницкий Л.И., Бунатян К.А., Инвиева Е.В. Актуальная проблема современной хирургии — коррекция иммунных нарушений у хирургических больных // Аллергология и иммунология. — 2007; 8 (2): 203-4.
- Балабанова Р.М., Маколкин В.И., Шостак Н.А. и соавт. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом // Терапевт. архив. — 2004; 5.
- Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Бродецкая К.А., Имамединова Г.Р. Опыт длительного лечения активного ревматоидного артрита лефлуномидом // Терапевт. архив. — 2005. — № 5. — С. 33-38.
- Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis // Rheumatology. — 2000; 39: 655-65.
- Mladenovic V., Domljan Z., Rozman B. et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1995; 38: 1595-603.
- Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow-up of a double-blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine // Ann. Rheum. Dis. — 2001; 60: 913-23.
- Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial // Lancet. — 1999; 353: 259-66.
- Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate // Arch. Intern. Med. — 1999; 159: 2542-50.
- Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. and the CASPAR Study Group Development of New Criteria From a Large International Study // Arthr. Rheum. — 2006; 54(8): 2665-2673.
- Герасимов А.С. Медицинская статистика. — М.: МИА. — 2007. — 488 с.
- Азарова В.Н., Хамаганова И.В., Поляков А.В. Современные данные о генетических аспектах псориаза // Вестн. последипл. образования. — 2003. — № 1. — С. 13-14.
- Аковбян В.А., Арипов С.С., Краковский М.Э. и др. Применение кальцитриола в терапии псориаза // Вестн. дерматол. — 2007. — № 3. — С. 45-46.
- Антицитокиновая терапия псориаза — шаг в будущее / М.И. Курдина // Фарматека. — 2004. — № 7. — С. 59-65.
- Архипенкова А.А., Верещагина В.И., Суколин Г.И., Туманян А.Г. Роль белков острой фазы воспаления при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2003. — № 3. — С. 23-25.



WWW.KZNMED.RU
КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ
БЕСПЛАТНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ АДРЕСА
С ЗАЩИТОЙ ОТ СПАМА, С ДОСТУПОМ С ЛЮБОГО
КОМПЬЮТЕРА ИЛИ ТЕЛЕФОНА, С ВОЗМОЖНОСТЬЮ
ПРИЕМА БОЛЬШИХ ФАЙЛОВ, КАЛЕНДАРЕМ
И МНОЖЕСТВОМ ДРУГИХ ФУНКЦИЙ.

ВАШ НОВЫЙ УДОБНЫЙ АДРЕС @KZNMED.RU

реклама