

ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ

Мещерина Наталья Сергеевна

*канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1
Курского государственного медицинского университета, г. Курск*

E-mail: n.mescherina@yandex.ru

IMPACT OF RITUKSIMAB ON CYTOKINE PROFILE PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON TREATMENT DURATION

Natalia Mesherina

*candidate of medicine, assistant of the department of internal medicine № 1,
Kursk state medical university, Kursk*

АННОТАЦИЯ

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), рФНО — Р1 у 54 больных ревматоидным артритом (РА). Установлены различия в уровне исследованных цитокинов, у больных с различной длительностью заболевания. Определена большая эффективность корригирующего действия ритуксимаба на показатели цитокинового статуса у больных с развернутой стадией РА.

ABSTRACT

In this article are performed the results of investigation of proinflammatory cytokines concentration (IL- 1 β , IL-6, TNF- α), TNF-R1 in the blood of 54 patients with rheumatoid arthritis. The analyses performed the differences between the levels of investigated cytokines in the patients with different duration of rheumatoid arthritis (RA). The corrigative influence of rituximab on the cytokine status of synovial fluid was more effective in the patients with advanced stage of RA.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины; ритуксимаб; ревматоидный артрит.

Key words: proinflammatory cytokines; rituximab; rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов и у большинства пациентов приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности, сокращению продолжительности жизни. Помимо этого, РА ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ранней кардиоваскулярной летальностью, которая занимает значимые позиции и по данным крупных когортных исследований составляет от 15 до 50 % [6, 8]. Поэтому актуальными являются исследования, направленные на уточнение механизмов развития сердечно-сосудистой патологии при РА, что позволит оптимизировать терапию заболевания и контролировать развитие ССЗ. В настоящее время известно, что многие иммунологические маркеры атеросклероза (белки острой фазы воспаления, провоспалительные цитокины, клеточные молекулы адгезии, аутоантитела, иммунные комплексы), с одной стороны, являются предикторами атеротромботических осложнений и ассоциируются с традиционными факторами риска ССЗ, а с другой — отражают течение хронического воспалительного процесса при РА.

Долгое время РА считался неуклонно прогрессирующим заболеванием, контролировать течение которого чрезвычайно сложно. 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 делает возможным — торможение эрозивного процесса в суставах, нормализацию функционального статуса и качества жизни пациента, потенциальное увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня [4, 7]. Среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, уникальное место принадлежит ритуксимабу (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD 20 антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА и других

аутоиммунных заболеваний [5]. Важно отметить, что РА является гетерогенным с точки зрения патогенетических механизмов заболеванием, эффективность влияния на которые РТМ требует уточнения. Кроме того, учитывая ключевую роль хронического воспаления в развитии ССЗ при РА, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии, поэтому несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов ГИБП.

Целью работы явилось изучение динамики содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , растворимого ФНО- α — рецептора 1) в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом под влиянием терапии РТМ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 54 пациента с ревматоидным артритом умеренной и высокой активностью, длительностью заболевания от 12 месяцев до 5 лет; средний возраст больных составил $38,2 \pm 6,5$ года. Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте $40,5 \pm 4,3$ года. У всех больных было получено информированное согласие о включении в исследование. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR, 1987/2010. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28 [3]. Определение показателей цитокинового статуса в сыворотке крови проводилось до начала терапии, спустя 4-и недели и 16 недель после курса лечения ритуксимабом. Все больные были рандомизированы на две группы: первую группу (1n=18) составили пациенты с развернутой стадией РА (длительность заболевания до 2 лет), вторую (2n=36) — больные с поздней стадией (длительностью более 2 лет). Ритуксимаб вводили в/вено капельно по 1000 мг/сутки в соответствии рекомендуемой схемой: 0, 2 неделя на фоне приема метотрексата $12,5 \pm 2,5$ мг/неделю. Уровень растворимого ФНО- α — рецептора 1 (рФНО- α -P1) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом («Biosource», Бельгия), концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови больных РА оценивали

с помощью тест-систем Pro Con («Протеиновый контур», Россия). Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. Применялись параметрические и непараметрические методы описательной статистики.

Результаты исследования. Исследование исходного уровня цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови больных РА показало достоверное увеличение их содержания в сравнении с контролем (табл. 1).

Таблица 1

Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в сыворотке крови больных РА (М±m).

Группы обследованных	№ п/п	Показатели			
		ФНО-α (пг/мл)	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	рФНО-α-Р1 (пг/мл)
Группа контроля (n= 20)	1	32,2±4,6	36,1±6,3	13,2±1,9	2,1±0,5
Больные с длительностью РА до 2 лет (n=18):	2	198,4±9,1* ¹	154,7±12,3* ¹	189,5±9,1* ¹	4,21±0,7* ¹
До лечения (n=18)					
Через 4 недели после терапии (n=18)	3	133,7±6,8* ^{1,2}	108,6±9,3* ^{1,2}	128,7±7,4* ^{1,2}	3,61±0,1* ^{1,2}
Через 16 недель после терапии (n=18)	4	39,8±5,7* ^{2,3}	42,4±6,9* ^{2,3}	19,6±4,4* ^{2,3}	2,3±0,12* ^{2,3}
Больные с длительностью РА более 2 лет (n=36):	5	168,5±8,8* ^{1,2}	129,3±10,1* ^{1,2}	223,6±7,8* ^{1,2}	3,2±0,4* ^{1,2}
До лечения (n=36)					
Через 4 недели после терапии (n= 36)	6	120,7±5,9* ^{1,5}	102,7±4,5* ^{1,5}	182,9±6,7* ^{1,5}	2,36±0,12* ^{1,5}
Через 16 недель после терапии (n=36)	7	56,6±10,7* ¹⁻⁶	65,3±9,2* ¹⁻⁶	92,6±5,4* ¹⁻⁶	2,32±0,14* ¹⁻⁶

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

При сопоставлении содержания данных цитокинов у больных с различной длительностью РА, было установлено, что при анамнезе болезни до 2 лет (развернутая стадия), имел место достоверно более высокий уровень ФНО-α, рФНО-α-Р1, ИЛ-1β (198,4±13,7 пг/мл ($p<0,05$), 4,21±0,7 пг/мл ($p<0,05$), 154,7±12,3 пг/мл ($p<0,05$) соответственно). При этом концентрация ИЛ-6 у

больных этой группы была несколько ниже ($189,5 \pm 9,1$ пг/мл; $p < 0,05$) в сравнении с показателем при поздней стадии РА.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой корреляции между индексом DAS28, отражающим активность системного воспаления при РА, и уровнем провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ФНО- α , рФНО- α -P1, ИЛ-6 ($r=0,48$, $p < 0,05$; $r=0,59$, $p < 0,05$; $r=0,51$, $p < 0,05$; $r=0,66$, $p < 0,05$ соответственно).

Спустя 4 недели после терапии ритуксимабом у 36 (66,7 %) из обследованных больных РА, имел место «хороший ответ» (снижение DAS более 1,2) и минимальная активность заболевания ($DAS28 < 3,2$), у 2-х пациентов (3,7 %) определена ремиссия заболевания; умеренная активность заболевания ($3,2 > DAS28 > 5,1$) имела место у 16 больных (29,6 %). Следует отметить большую эффективность проведенной терапии у больных с развернутой стадией РА: хороший ответ был достигнут 16 больных (88,9 %), ремиссия заболевания установлена у 2 пациентов (11,1 %). Оценка лабораторных показателей через 4 недели после терапии ритуксимабом установила достоверное снижение содержания в сыворотке крови больных с развернутой стадией РА провоспалительной цитокинемии: средний уровень ФНО- α снизился на $32,6 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$), рФНО- α -P1 на $15,2 \pm 1,7$ % ($p < 0,05$), ИЛ-1 β — на $29,8 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$), ИЛ-6 — на $32,1 \pm 2,5$ % ($p < 0,05$). У больных с продолжительностью заболевания более 2-х лет определено менее значимое снижение уровня провоспалительной цитокинемии, так разница средней концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сравнении с исходным уровнем составила $28,4 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$), $20,6 \pm 1,8$ % ($p < 0,05$), $18,2 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$) соответственно; уровень рФНО- α -P1 в этой группе больных снизился на $26,3 \pm 2,2$ % ($p < 0,05$).

Через 16 недель после курса терапии отмечено увеличение количества больных с «хорошим ответом» ($DAS28 < 3,2$) до 79,6 % (43 человека), ремиссия ($DAS28 < 2,6$) определена у 6 (11,1 %) больных с длительностью РА менее 2-х лет, умеренная активность заболевания ($3,2 > DAS28 < 5,1$) сохранялась у 5 (9,3 %) человек. Мониторинг цитокинового профиля показал, что у больных с

длительностью РА до 2 лет содержание провоспалительных цитокинов достоверно не отличалось от показателей контроля. При длительности РА более 2 лет снижение среднего уровня исследуемых показателей составило соответственно: ФНО- α — $66,4 \pm 4,1$ % ($p < 0,05$), рФНО- α -P1 — $27,5 \pm 2,4$ % ($p < 0,05$), ИЛ-1 β — $49,5 \pm 2,8$ % ($p < 0,05$), ИЛ-6 — $58,6 \pm 3,2$ % ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты показали, что у больных РА имеет место существенное различие в содержании провоспалительных цитокинов в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами. При этом следует отметить, что при развернутой стадии РА в сыворотке крови преобладало содержание ФНО- α , рФНО- α -P1, ИЛ-1 β , у больных с длительностью РА более 2-х лет концентрация ИЛ-6 была достоверно выше, чем при развернутой стадии РА.

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность ритуксимаба при РА, что подтверждает результаты исследований других авторов [1, 2, 9]. После проведения курса терапии положительная клинико-лабораторная динамика определена уже спустя 4-е недели и нарастала к 16 неделям. Установлена большая активность корригирующего действия ритуксимаба на провоспалительную цитокинемию у больных с длительностью болезни менее 2 лет. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения ритуксимаба на более ранних стадиях прогрессирования РА, что позволяет рассчитывать на наиболее благоприятный исход заболевания, включая достижение ремиссии.

Список литературы:

1. Безгин А.В. Эффективность влияния терапии ритуксимабом на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости и клиническую симптоматику у больных ревматоидным артритом / А.В. Безгин, Л.А. Князева // Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». — 2011. — № 3. — С. 29-33.

2. Насонов, Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: 2010 / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Науч.-практ. ревматология, 2010. — № 4. Прилож. 1. — С. 10—40
3. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 852 с.
4. Сигидин, Я.А. Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2009. — 302 с.
5. Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D. et al. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations. *Cardiovasc Pathol* 2004;13(4):233—6.
6. Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies *Arthritis & Rheumatism*. *Arthritis Care & Research* 2008; 59(12):1690—7.
7. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl II): i2-i29.
8. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maratid-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et al. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, № 2. — P. 402—411.
9. Kerekes G., Soltesz P., Der H. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2009;28:705—10.