УДК: 616.72–002.77–08

ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЦИТОКИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А.В. БЕЗГИН
Н.С. МЕЩЕРИНА
Н.А. МИХАЙЛОВА

Курский государственный медицинский университет

e-mail: kafedra_№1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования содержания цитокинов провоспалительного действия (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, рИЛ-6) в плазме крови у 48 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 пациентов с развернутым РА.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, ритуксимаб, ревматоидный артрит.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. 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 [3]. Однако в последние годы взгляд на РА, как неизлечимое заболевание пересматривается, что во многом связано с появлением нового класса противовоспалительных препаратов – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), одним из которых является ритуксимаб. Создание ГИБП непосредственно связано с представлением о ключевых механизмах патогенеза РА, на которые они оказывают блокирующее или моделирующее действие [4]. Следует отметить, что РА – гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевание, уточнение которых будет способствовать повышению эффективности назначаемых ГИБП.

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

Материалы и методы исследования. Обследовано 48 пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активностью; длительность заболевания составляла от 12 месяцев до 5 лет. Средний возраст больных составил 38,2±6,5 года. Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте 40,5±4,3 года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие РА 2-3 степени активности; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению ГИБП; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1 степени активности; инфекционные процессы любой локализации; сахарный диабет. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями EULAR, 2010. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации 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 [5]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28. Определение показателей цитокинового статуса в сыворотке крови проводилось до начала терапии и спустя 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). Критериями рандомизации больных на группы явились активность и длительность течения РА. Ритуксимаб вводили в/венно капельно по 500 мг/сутки в соответствии рекомендуемой схемой: дважды с интервалом 2 недели на фоне приема метотрексата 12,5±2,5 мг/неделю. Концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α

в сыворотке крови больных РА оценивали с помощью тест-систем Pro Con (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 (рИЛ-6) в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом (ОМБ, Москва). Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. Применялись параметрические и непараметрические методы описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты определения исходного уровня цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови больных РА показали достоверное повышение концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, рИЛ-6 по сравнению с группой контроля (табл.). При сопоставлении содержания данных цитокинов у больных с различной длительностью РА было установлено, что при развернутой стадии имел место достоверно более высокий уровень ФНО-α и ИЛ-1β превосходивший на 14,9±0,8% ($p<0,05$) и 19,3±1,1% ($p<0,05$) соответственно концентрацию данных цитокинов у больных с поздней стадией болезни. Надо при этом отметить, что концентрация ИЛ-6 у больных с развернутой стадией болезни (длительностью менее 2 лет) была ниже на 14,3±0,4% ($p<0,05$). Известно, что для проявления биологической активности ИЛ-6 необходимо связывание ИЛ-6 с рецепторным комплексом (рИЛ-6). Поэтому полноценный иммунный ответ на действие ИЛ-6 достигался при адекватной экспрессии рИЛ-6 [2]. Проведенная оценка содержания рИЛ-6 в сыворотке крови больных РА показала достоверно более высокий уровень при позднем РА (2883,5±33,2 мг/л, $p<0,05$), который на 33,4±2,1% ($p<0,05$) превышал данный показатель у больных с развернутой стадией болезни и в 2,9±0,3 раза ($p<0,05$) значения контроля.

Таблица

Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в сыворотке крови больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности на фоне терапии ритуксимабом (M±m)

Группы обследованных	№ п/п	Показатели			
		ФНО-α (пг/мл)	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	рИЛ-6 (мг/л)
Группа контроля (n=20)	1	32,2±4,6	36,1±6,3	13,2±1,9	1002,4±29,8
Больные с длительностью РА до 2 лет до лечения (n=18)	2	198,4±9,1*1	164,7±12,3*1	189,5±9,1*1	1960,8±32,1*1
Больные с длительностью РА до 2 лет через 16 недель после терапии (n=18)	3	39,8±5,7*2	42,4±6,9*2	19,6±4,4*2	1103,5±23,8*2
Больные с длительностью РА более 2 лет до лечения (n=36)	4	168,5±8,8*1,2	129,3±10,1*1,2	233,6±7,8*1,2	2883,5±33,2*1,2
Больные РА с длительностью заболевания более 2 лет через 16 недель терапии (n=20)	5	56,6±10,7*1-4	65,3±9,2*1-4	92,6±5,4*1-4	1696,3±27,2*1-4

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

Известно, что ИЛ-1β и ФНО-α обладают свойствами инициировать воспаление и разрушение костной и хрящевой ткани. Под влиянием ИЛ-1 хондроциты вырабатывают собственные провоспалительные медиаторы, а также повышенное количество оксида азота, приводящего к гибели хрящевых клеток. ФНО-α и ИЛ-1β 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-1β и ФНО-α являются мощными индукторами синтеза ИЛ-6 и рИЛ-6, гиперэкспрессия которых потенцирует эффекты ключевых медиаторов воспаления в синовиальной оболочке, запуская деструктивные процессы в суставах, стимулирует остеокластогенез и вместе с другими цитокинами (ИЛ-1β, ФНО-α) способствует развитию костной и хрящевой деструкции сустава, прогрессированию заболевания [7].

Изучение клинической эффективности лечения через 16 недель после курса терапии показало наличие «хорошего ответа» на лечение (DAS28<3,2) у 81,2% (39 чело-

век); ремиссия (DAS28<2,6) была определена у 5 (10,4%) больных с длительностью РА менее 2-х лет, умеренная активность заболевания (3,2>DAS28<5,1) сохранялась у 4 (8,4%) человек. Следует отметить большую эффективность проведенной терапии (χ^2=12,69; p<0,05) у больных с развернутой стадией РА.

Исследование динамики лабораторных показателей спустя 16 недель после проведенной терапии ритуксимабом установило, что у больных с длительностью РА менее 2 лет уровень провоспалительных цитокинов не имел достоверных отличий от показателей контроля.

У больных с анамнезом болезни более 2 лет (поздняя стадия) снижение среднего уровня исследуемых показателей составило соответственно: ФНО-α – на 53,9±2,5% (p<0,05), ИЛ-1β – на 48,3±2,1% (p<0,05), ИЛ-6 – на 51,6±2,8% (p<0,05), рИЛ-6 – на 21,5±2,4% (p<0,05).

Таким образом, полученные результаты показали, что у больных РА имеет место существенное различие в содержании цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами. При этом следует отметить, что у больных с развернутой стадией (длительность менее 2-х лет) РА преобладало содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β; у больных с длительностью РА более 2-х лет отмечена достоверно более высокая концентрация ИЛ-6, рИЛ-6. Выявленные в нашем исследовании различия в содержании изучаемых цитокинов у больных с различной длительностью РА, по-видимому обусловлены их свойствами, установленными в экспериментальных моделях, показавшими, что ФНО-α в большей степени ответственен за острое воспаление суставов, а ИЛ-1β – за клеточную инфильтрацию и деструкцию хряща, ИЛ-6 способствует хронизации процесса, стимулируя остеокластогенез, рост и пролиферацию паннуса, деструкцию костной и хрящевой ткани [6].

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии ритуксимабом, что подтверждает результаты исследований других авторов [4]. 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.

Литература

1. Бадокин, В.В. Избранные лекции по клинической ревматологии / В.В. Бадокин; под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М., 2003. - 82-90 с.

2. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский. – С-Пб.: Фолиант, 2008. - 550 с.

3. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Терапевт. - 2004. № 5. - С. 5-7.

4. Насонов, Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Науч.-практ. ревматология, 2009. – №1. – С. 3-22.

5. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 852 с.

6. Сигидин, Я.А. Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – 2-е изд., доп. - М.: Практическая медицина, 2009. – 302 с.

7. Tracey, D. Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review / D. Tracey, L. Klareskog, E.H. Sasso et al. // Pharmacol Therapeut. – 2008. – №117. – P. 244-279.

RITUXIMAB INFLUENCE ON THE PROINFLAMMATORY CYTOKINEEMIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT DURATION OF RHEUMATOID ATHRITIES

A.V. BEZGIN
N.S. MESCHERINA
N.A. MICHAILOVA

Kursk State Medical University

e-mail: kafedra_№1@bk.ru

In this article are performed the results of investigation of proinflammatory cytokines concentration (Il- 1β, Il-6, rIl-6, FNF- α) in plasma of 48 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 corrected influence of rituximab on the cytokine status was more effective in the patients with advanced RA.

Key words: proinflammatory cytokines, rituximab, rheumatoid arthritis.