

# ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА (РЕМИКЕЙДА)

Жугрова Е.С.<sup>1</sup>, Мазуров В.И.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1</sup>, Сысоев К.А.<sup>2</sup>,  
Лапин С.В.<sup>2</sup>, Тотолян Арег А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

**Резюме.** Ревматоидный артрит является хроническим аутоиммунным системным заболеванием с преимущественным поражением периферических суставов эрозивно-деструктивного характера, распространенность которого в популяции составляет 0,6-1,6%. В настоящее время важная роль в патогенезе ревматоидного артрита отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Применение в последние годы «биологических» препаратов, таких как инфликсимаб (ремикейд) — моноклональные антитела к TNF $\alpha$  — изменили терапевтический подход в лечении ревматических заболеваний. Целью нашего исследования являлась оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне проводимой комбинированной терапии инфликсимабом (ремикейдом) и метотрексатом.

Было обследовано 30 больных РА (27 женщин и 3 мужчин), средний возраст которых составил 52,5 $\pm$ 2,0 лет. Все больные получали комбинированную терапию МТ 10-12,5 мг/нед и инфликсимаб (Инф). Первоначальная разовая доза Инф составляла 3 мг/кг внутривенно, затем препарат вводили в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее через каждые 8 недель. Обследование больных включало оценку клинических и лабораторных параметров, таких как: количество болезненных и припухших суставов, показателей ВАШ, СОЭ и исследование цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10, GSM-CSF, IFN $\gamma$ ). Определялся уровень антител к инфликсимабу в группах обследованных больных РА до лечения и на 22 неделе. Эффективность проводимой терапии оценивалась по индексу DAS28 3V и функциональному опроснику HAQ.

Показано, что при снижении активности заболевания (DAS28) и улучшении показателей HAQ отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), что свидетельствует о патогенетическом значении данных цитокинов у больных РА.

У пациентов с «выраженным» клиническим эффектом лечения (группа I) исходно отмечалось нормальное содержание TNF $\alpha$  в сыворотке крови, и больные данной группы лучше отвечали на терапию инфликсимабом, чем пациенты с «умеренным» (группа II) или с отсутствием клинического эффекта (группа III), у которых исходно наблюдалось высокое содержание TNF $\alpha$  и других цитокинов, что подтвердилось клинически согласно критериям ACR и функциональному индексу HAQ, сопровождалось более значимым улучшением течения РА и увеличением функциональных способностей суставов. Исходно отмечались более низкие уровни IL-10 у больных I группы, по сравнению с пациентами II и III групп. К 22-й неделе наблюдения отмечалось повышение IL-10 у пациентов I группы

## Адрес для переписки:

Жугрова Елена Сергеевна,  
врач КДЦ ГОУ ДПО СПб МАПО.  
Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.  
Тел.: (812) 272-26-42.  
E-mail: jugrova@mail.ru

в сравнении с группами II и III, где наблюдалось снижение. В III группе пациентов с «отсутствием» клинического эффекта уровень антител к инфликсимабу до терапии был высоким и к 22 неделе лечения увеличивался. Показано, что при изначально высоком уровне антител к инфликсимабу ответ на терапию этим препаратом будет снижен.

Таким образом, можно считать, что исходные уровни TNF $\alpha$  и IL-10, а также определение уровня антител к инфликсимабу до лечения и в динамике могут быть использованы в качестве лабораторно-иммунологических показателей, позволяющих прогнозировать ответ на терапию инфликсимабом.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, метотрексат, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), цитокины, инфликсимаб, качество жизни, критерии.

*Zhugrova E.S., Mazurov V.I., Lila A.M., Syssoev K.A., Lapin S.V., Totolian Areg A.*

#### DYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AS INFLUENCED BY INFLIXIMAB (REMIKEID) ADMINISTRATION

**Abstract.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune systemic disease with predominantly destructive lesions of peripheral joints, with prevalence of 0.6 to 1.6% in general population. An important pathogenetic role in this disease is now attributed to imbalance between pro- and antiinflammatory cytokines. Clinical introduction of biological preparations, such as Infliximab (monoclonal antibodies to TNF $\alpha$ ) within last years have changed therapeutic approach to treatment of rheumatic diseases. The aim of our research was to evaluate dynamics of pro- and antiinflammatory cytokine profile in the patients with rheumatoid arthritis (RA) during combined therapy with Infliximab and Methotrexate (MT). The study included 30 patients (27 females, 3 males, mean age of  $52.5 \pm 2.0$  years) who received combined therapy with MT and Infliximab (Inx). Inx was initially injected at a single dose of 3 mg/kg intravenously, followed by administration 2 and 6 weeks later, and then repeated every 8 weeks. Regular examination of the patients included clinical and laboratory studies (ESR, levels of IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10, GSM-CSF, IFN $\gamma$ ). Levels of antibodies against Infliximab in the groups of RA patients were determined before treatment and 22 weeks later. Efficiency of the therapy was estimated according to DAS28 3V Index and to HAQ Questionnaire.

Upon decreased activity of disease, as assessed by DAS28, and improvement of HAQ parameters, a marked decrease in proinflammatory cytokine levels (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) was detected, that confirming a pathogenetic significance of cytokine in RA patients. In patients with marked clinical effect (group I), an initially normal contents of TNF $\alpha$  was found in blood serum, and this group showed better response to Infliximab therapy, than groups II and III (resp., moderate and absent response) with initially high contents of TNF $\alpha$  and other cytokines, that was proven by correlations with ACR criteria and HAQ functional index. These events were accompanied by more significant improvement of RA course and increased functional abilities of joints. In patients from group III (absence of clinical effects), the level of antibodies to Infliximab before therapy was high, and it was increased by 22 week of treatment. It was shown that, in cases of initially high levels of endogenous anti-TNF $\alpha$  antibodies, clinical response to Infliximab therapy is likely to be reduced. Thus, it is possible to suggest that determination of initial TNF $\alpha$  and IL-10 levels, as well as starting levels of antibodies to Infliximab, and their changes in the course of therapy can be used as immunological parameters, thus allowing to predict the responses to Infliximab therapy. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 251-260)

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным системным заболеванием с преимущественным поражением периферических суставов эрозивно-деструктивного характера, распространенность которого в популяции составляет 0,6-1,6%. РА поражает лиц трудоспособного возраста, ведет к ранней инвалидизации и прогрессирующему снижению функциональной способности суставов [6, 7].

В настоящее время важная роль в патогенезе заболевания отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [5]. Установлено, что при ревматоидном артрите в тканях суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (фактор некроза опухолей-альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкины (IL-1, IL-6), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Согласно современным представлениям, провоспалительные

цитокины, и прежде всего TNF $\alpha$ , обуславливают основные проявления заболевания, в том числе хронический синовит, деструктивные поражения сустава. Биологическая активность TNF $\alpha$  опосредуется связыванием со специфическими рецепторами, экспрессированными на различных клетках, в том числе на нейтрофильных лейкоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, кератиноцитах и др. TNF $\alpha$  запускает механизм активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK и др.), которые, в свою очередь, регулируют активность генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, и индуцируют программированную гибель клеток (апоптоз). Универсальная роль TNF $\alpha$  в патогенезе воспаления послужила основанием для изучения эффективности блокаторов этого цитокина в лечении различных заболеваний иммунной природы [2, 3, 4, 5, 10].

Применение в последние годы «биологических» препаратов, таких как инфликсимаб – моноклональные антитела к TNF $\alpha$  – изменили терапевтический подход к лечению ревматических заболеваний [8, 9, 11].

Целью нашего исследования являлась оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) в ходе проводимой комбинированной терапии инфликсимабом (ремикейдом) и метотрексатом.

## Материалы и методы

Обследовано 30 больных с достоверным диагнозом РА (27 женщин и 3 мужчин), средний возраст которых составил  $52,5 \pm 2,0$  лет, продолжительность заболевания  $10,4 \pm 1,1$  лет, II рентгенологическая стадия (по Штейнброккеру) была выявлена у 16,6%, III – у 76,6% и IV – у 6,7% пациентов; I функциональный класс определялся у 20%, II – у 73,3% и III – у 6,7% пациентов. Исходно все пациенты были серопозитивны по РФ и имели системные проявления заболевания, представленные в таблице 1.

Степень активности с учетом индекса активности DAS28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов) была высокой (DAS28 > 5,1).

Всем больным проводилась комбинированная терапия (MT 10-12,5 мг/нед и Инф 3 мг/кг внутривенно 0, 2 и 6 недель, затем через каждые 8 недель).

Инфликсимаб (ремикейд), «Schering-Plough» – это химерные IgG1 моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка, на 25% из мышинового. Мышинный фрагмент содержит место связывания TwNF $\alpha$ , в то время как человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб (ремикейд) соединяется с растворимым и связанным с мембранами TNF $\alpha$ , а также ингибирует многие из биологических эффектов TNF $\alpha$ . Эти антитела, полученные генноинженерным путем, с высокой аффинностью, авидностью и специфичностью связывают человеческий TNF $\alpha$ , но не связывают TNF $\beta$ , известный также как лимфотоксин  $\alpha$ . Высокая специфичность уменьшает возможность неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы. При РА препарат применяют из расчета 3 мг/кг внутривенно по схеме 0, 2 и 6 неделя, затем через каждые 8 недель.

Метотрексат («Pliva», Республика Хорватия) – антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Противоопухоловое (цитостатическое), иммунодепрессивное лекарственное средство группы антиметаболитов, инги-

**ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ИНФЛИКСИМАБОМ**

Системные проявления	Число больных, n (%)
Амиотрофия	16 (53,3%)
Лимфаденопатия	16 (53,3%)
Анемия	12 (40%)
Снижение массы тела	10 (33%)
Лихорадка	6 (20%)
Ревматоидные узелки	6 (20%)
Ревматоидный васкулит	2 (3,81%)
Диффузный интерстициальный фиброз	8 (15,3%)

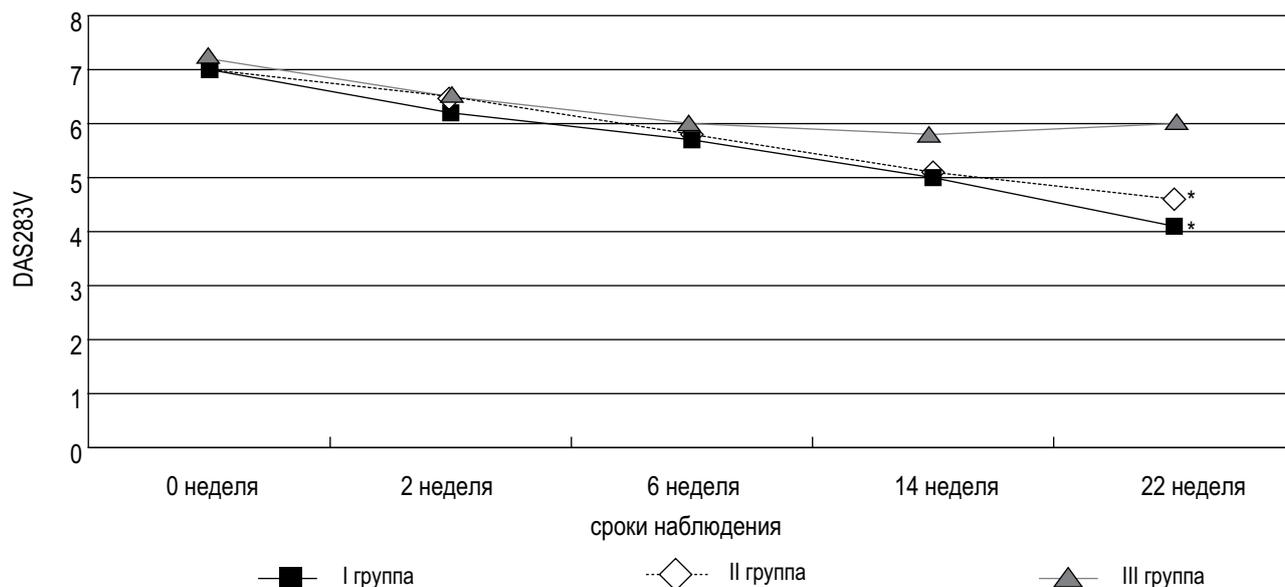
бирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту, тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Начальная разовая доза – 7,5 мг/нед, оптимальная недельная доза составляет 7,5-16 мг и не должна превышать 20 мг/нед.

Обследование пациентов включало изучение клинических параметров: количество болезненных и припухших суставов, показатели ВАШ (оценка пациентом боли, общая оценка активности заболевания пациентом и врачом, оценка пациентом общего состояния здоровья), а также определение в сыворотке крови уровней про- (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , GM-CSF, IFN $\gamma$ ) и противовоспалительных (IL-2, IL-4, IL-10) цитокинов методом мультиплексного анализа на приборе Bio-plex («Bio-Rad», США). Значения нормы были определены при исследовании плазмы крови 15 здоровых доноров и составляли: IL-6 (0-0,3 пг/мл), IL-8 (0-0,9 пг/мл), TNF $\alpha$  (0-0,3 пг/мл), IL-2 (0-0,3 пг/мл), IL-4 (0-0,3 пг/мл), IL-10 (0-0,2 пг/мл), GM-CSF (0-0,3 пг/мл), IFN $\gamma$  (0-1,1 пг/мл).

Для определения уровня антител к инфликсимабу в сыворотке крови больных РА до лечения и на 22-й неделе использовали коммерческие ИФА тест-системы фирмы «ImmunDiagnostik», Германия.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по индексу DAS283V (число болезненных и число припухших суставов, СОЭ), по ответу критериям ACR 20%, 50% и 70% улучшения на 22-й неделе лечения и функциональному опроснику состояния здоровья (HAQ).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета «Statistika 6.0» (StatSoft, США), с применением методов описательной статистики с вычислением среднего значения и стандартного отклонения в виде  $M \pm SD$ , непараметрических критериев Уилкоксона, Манна–Уитни и коэффициента корреляции Спирмена.



**Рисунок 1. Динамика показателей DAS283V у обследованных больных РА**

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с группой III при  $p < 0,05$ .

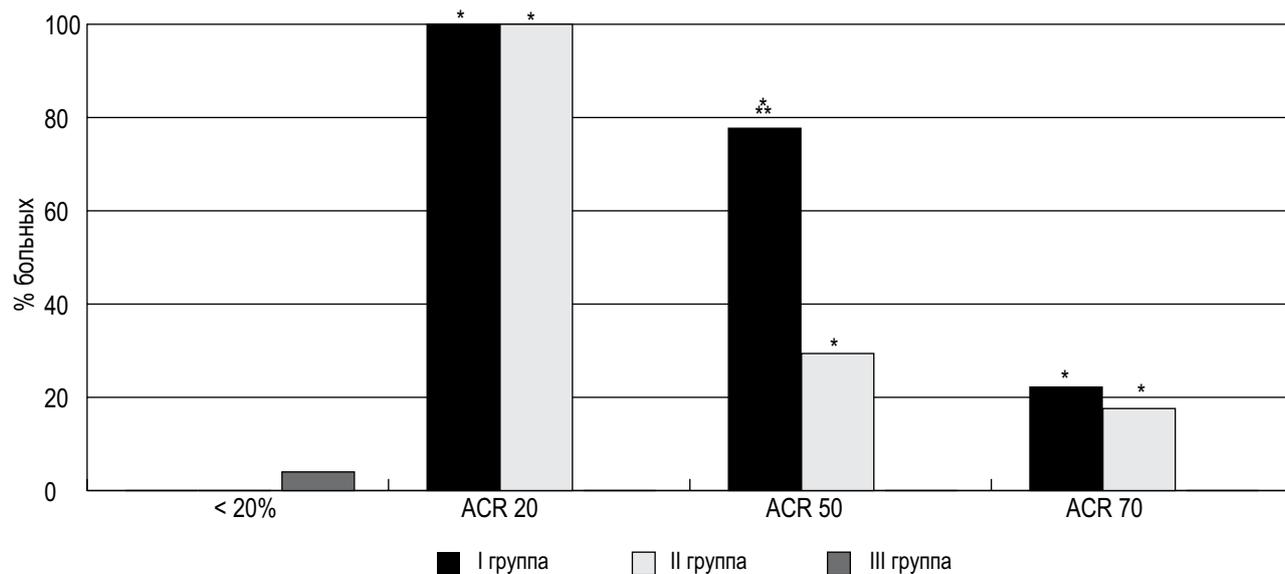
## Результаты и обсуждение

В зависимости от выраженности клинического эффекта на 22 неделе все пациенты были разделены на 3 группы: в I группу ( $n = 9$ ) вошли пациенты с «выраженным» положительным эффектом, во II ( $n = 16$ ) – с «умеренным» и в III ( $n = 4$ ) – с отсутствием клинического эффекта на проводимую терапию.

К 22-й неделе наблюдалось снижение активности заболевания в группе I и II, что проявлялось в статистически значимом снижении по-

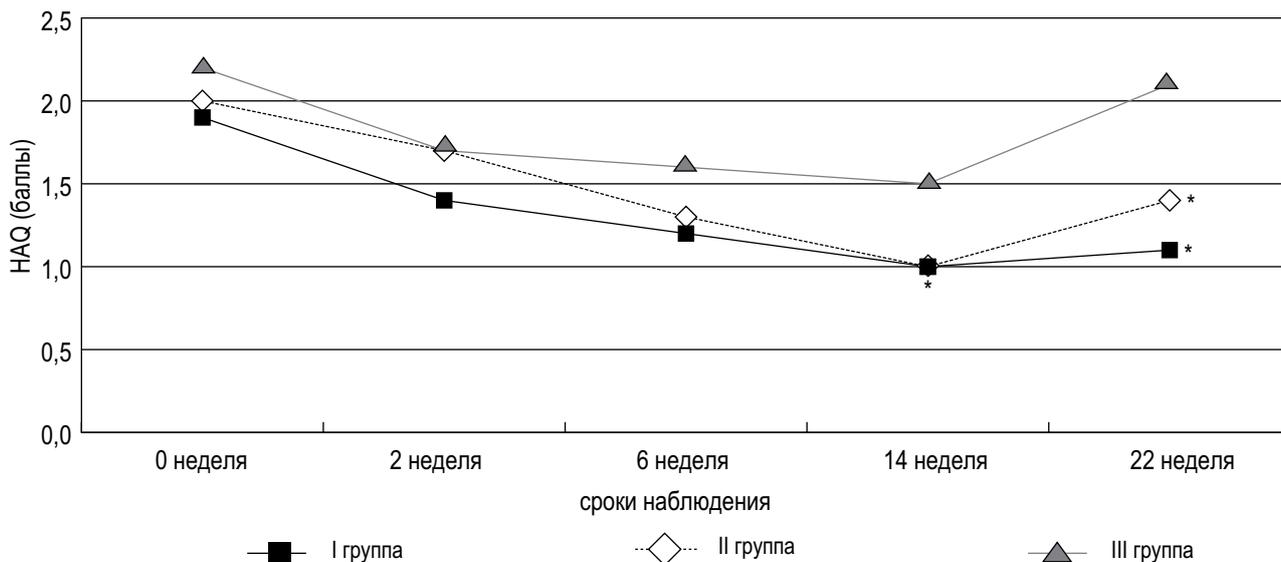
казателей DAS283V. Однако более выраженное снижение активности заболевания отмечалось в I группе пациентов, по сравнению со II группой, тогда, как в III группе пациентов активность заболевания сохранялась высокой (рис. 1).

Критериям ACR 20 на 22 неделе лечения ответили все больные в группах I ( $n = 9$ ) и II ( $n = 17$ ). Лучше ответили больные в группе I, где 50% улучшения достигли 77,7% ( $n = 7$ ) больных и 70% – 22,2% ( $n = 2$ ) соответственно. В группе II 50% и 70% улучшение отмечалось у 29,4% ( $n = 5$ ) и у 17,6% ( $n = 3$ ) больных соответственно (рис. 2).



**Рисунок 2. ACR 20, 50 и 70 у обследованных больных на 22 неделе**

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с группой III при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность различий по сравнению с группой II при  $p < 0,05$ .



**Рисунок 3. Динамика индекса HAQ**

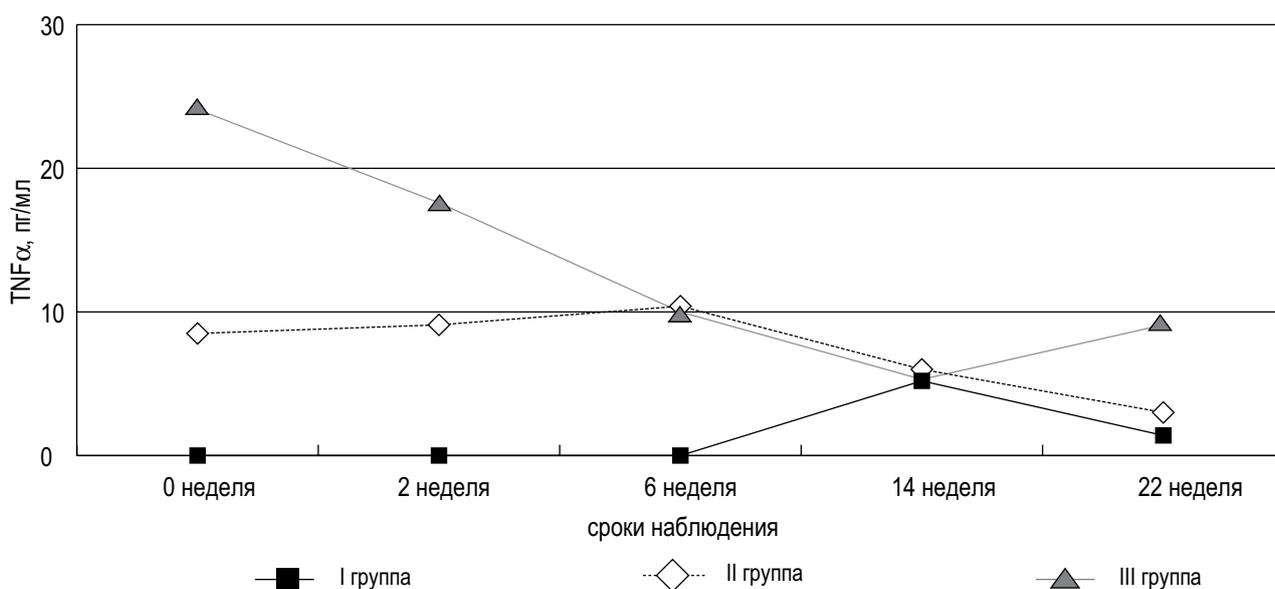
**Примечание.** \* – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем (0 нед.) и по сравнению с группой III при  $p < 0,05$ .

А в III группе к 22 неделе лечения пациенты не ответили критериям ACR.

Степень функциональной недостаточности суставов оценивалась с помощью индекса HAQ, отмечалось статистически значимое снижение данного показателя в I и II группах больных на фоне проводимой терапии, однако в I группе больных отмечалось более выраженное снижение данного показателя. В III группе до 14 недели отмечалось снижение данного показателя, а затем нарастание к 22 неделе (рис. 3).

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между индексом HAQ и активностью заболевания (DAS28) ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,04$ ), что соответствует представлениям о том, что функциональная недостаточность суставов в большей степени обусловлена активностью иммуновоспалительного процесса, а не собственно деструкцией суставов.

Ключевыми эффекторными и регуляторными молекулами, вовлеченными в патогенез ревматоидного артрита, являются пептиды – представители семейств цитокинов и хемокинов. В связи



**Рисунок 4. Динамика TNFα в группах обследованных больных РА**

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ

Показатели (границы нормы)		0 нед.	2 нед.	6 нед.	14 нед.	22 нед.
TNF $\alpha$ , пг/мл (0-0,3)	Группа I	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	5,2 $\pm$ 6,3*	1,4 $\pm$ 1,6*
	Группа II	8,5 $\pm$ 3,0	9,1 $\pm$ 2,3	10,4 $\pm$ 2,5	6,0 $\pm$ 2,5	3,0 $\pm$ 0,6
	Группа III	24,1 $\pm$ 21,3	17,6 $\pm$ 9,4	10,0 $\pm$ 4,7	5,3 $\pm$ 4,5	9,1 $\pm$ 5,2
	P <sub>I-II</sub>	p < 0,096	p < 0,001	p < 0,001	–	p < 0,02
	P <sub>I-III</sub>	p < 0,034	p < 0,003	p < 0,034	–	–
	P <sub>II-III</sub>	–	–	–	–	–
IL-2, пг/мл (0-0,3)	Группа I	3,2 $\pm$ 2,1	0 $\pm$ 0	1,4 $\pm$ 1,4	13,6 $\pm$ 9,3	37,0 $\pm$ 7,6
	Группа II	24,0 $\pm$ 8,5	29,8 $\pm$ 10,6	23,8 $\pm$ 7,9	3,2 $\pm$ 1,9*	50,1 $\pm$ 38,1
	Группа III	24,4 $\pm$ 21,3	130,1 $\pm$ 113,6	18,2 $\pm$ 12,1	9,4 $\pm$ 9,0	136,5 $\pm$ 133,5
	P <sub>I-II</sub>	–	p < 0,02	p < 0,04	–	–
	P <sub>I-III</sub>	–	–	–	–	–
	P <sub>II-III</sub>	–	–	–	–	–
IL-4, пг/мл (0-0,3)	Группа I	15,9 $\pm$ 1,8	8,4 $\pm$ 2,7	9,7 $\pm$ 2,0*	8,0 $\pm$ 4,7*	2,3 $\pm$ 6,5*
	Группа II	66,8 $\pm$ 25,5	30,0 $\pm$ 29,0	77,6 $\pm$ 24,7	13,5 $\pm$ 8,6*	61,2 $\pm$ 46,0
	Группа III	493,7 $\pm$ 48,4	231,6 $\pm$ 197,7	88,4 $\pm$ 65,1	26,2 $\pm$ 19,5	74,7 $\pm$ 74,6
	P <sub>I-II</sub>	–	–	p < 0,046	–	–
	P <sub>I-III</sub>	–	p < 0,05	p < 0,01	–	–
	P <sub>II-III</sub>	–	–	–	–	–
IL-6, пг/мл (0-0,05)	Группа I	23,7 $\pm$ 3,5	15,9 $\pm$ 3,1	14,2 $\pm$ 2,1	38,7 $\pm$ 8,6	20,1 $\pm$ 4,7
	Группа II	165,3 $\pm$ 76,0	41,3 $\pm$ 10,5	38,2 $\pm$ 10,0	20,7 $\pm$ 7,7*	62,8 $\pm$ 33,1
	Группа III	231,6 $\pm$ 156,8	37,1 $\pm$ 20,4	64,0 $\pm$ 35,3	72,1 $\pm$ 51,5	92,7 $\pm$ 50,3
	P <sub>I-II</sub>	–	p < 0,02	–	–	–
	P <sub>I-III</sub>	–	–	p < 0,005	–	–
	P <sub>II-III</sub>	–	–	–	–	–
IL-8, пг/мл (0-0,9)	Группа I	36,1 $\pm$ 17,5	21,6 $\pm$ 8,4	17,9 $\pm$ 3,9	7,3 $\pm$ 2,3*	3,8 $\pm$ 2,3*
	Группа II	15,4 $\pm$ 2,0	15,2 $\pm$ 2,8	11,0 $\pm$ 2,1	5,9 $\pm$ 3,0*	8,3 $\pm$ 3,6*
	Группа III	18,5 $\pm$ 3,1	17,6 $\pm$ 1,9	35,5 $\pm$ 12,7	7,5 $\pm$ 4,7	3,6 $\pm$ 0,4*
	P <sub>I-II</sub>	–	–	–	–	–
	P <sub>I-III</sub>	–	–	–	–	–
	P <sub>II-III</sub>	–	–	p < 0,02	–	–
IL-10, пг/мл (0-0,2)	Группа I	2,0 $\pm$ 1,0	2,2 $\pm$ 1,4	1,0 $\pm$ 0,5	7,0 $\pm$ 1,7	4,7 $\pm$ 1,8
	Группа II	11,2 $\pm$ 6,3	7,3 $\pm$ 2,0	6,0 $\pm$ 2,0	41,7 $\pm$ 9,3	4,1 $\pm$ 1,8
	Группа III	12,2 $\pm$ 4,8	10,4 $\pm$ 3,2	9,3 $\pm$ 2,8	1,8 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 2,2
	P <sub>I-II</sub>	–	–	–	–	–
	P <sub>I-III</sub>	p < 0,01	p < 0,02	p < 0,003	–	–
	P <sub>II-III</sub>	–	–	–	–	–
GM-CSF, пг/мл (0-0,3)	Группа I	23,5 $\pm$ 3,1	16,8 $\pm$ 1,2	16,9 $\pm$ 1,9*	85,8 $\pm$ 8,2*	290,5 $\pm$ 28,7*
	Группа II	552,5 $\pm$ 38,4	136,7 $\pm$ 43,5	275,8 $\pm$ 16,1	23,0 $\pm$ 9,1*	512,1 $\pm$ 42,7*
	Группа III	13,3 $\pm$ 9,2	323,6 $\pm$ 23,9	150,6 $\pm$ 12,5	20,6 $\pm$ 16,3	1497,7 $\pm$ 73,6
	P <sub>I-II</sub>	–	p < 0,008	p < 0,01	–	–
	P <sub>I-III</sub>	–	p < 0,05	p < 0,005	–	–
	P <sub>II-III</sub>	p < 0,04	–	–	–	–
IFN $\gamma$ , пг/мл (0-1,1)	Группа I	17,6 $\pm$ 4,7	6,9 $\pm$ 2,7	8,4 $\pm$ 2,9	1500,4 $\pm$ 14,8	2369,2 $\pm$ 23,5
	Группа II	672,6 $\pm$ 50,3	177,7 $\pm$ 44,3	221,7 $\pm$ 72,1	77,8 $\pm$ 38,2	434,3 $\pm$ 38,8
	Группа III	1443,4 $\pm$ 42,8	232,3 $\pm$ 36,9	186,1 $\pm$ 50,0	677,1 $\pm$ 66,6	9051,4 $\pm$ 86,7
	P <sub>I-II</sub>	–	p < 0,005	p < 0,02	–	–
	P <sub>I-III</sub>	–	p < 0,05	p < 0,03	–	–
	P <sub>II-III</sub>	–	–	–	–	–

**Примечания.** \* – достоверные различия по сравнению с исходными значениями по критерию Уилкоксона.

P<sub>I-II-III</sub> – достоверные различия между группами I и II и III по критерию Манна–Уитни.

с этим нами было проведено определение уровней некоторых из них в сыворотке крови пациентов РА. Полученные данные приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в группах II и III отмечаются более высокие уровни таких про- и противовоспалительных цитокинов как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , GM-CSF, IFN $\gamma$  по сравнению с группой I.

При оценке динамики TNF $\alpha$  в группах обследованных больных РА наблюдались статистически значимые различия между группами. В I группе больных до 14-й недели показатели TNF $\alpha$  были в пределах нормы, отмечалось повышение уровня TNF $\alpha$  на 14-й неделе с  $0$  до  $5,2 \pm 6,3$  пг/мл, а к 22 неделе статистически значимое снижение до  $1,4 \pm 1,6$  пг/мл. Напротив, во II и III группах больных РА уровень TNF $\alpha$  исходно был выше нормы, в динамике, на фоне проводимой терапии, отмечалось снижение уровня TNF $\alpha$  к 22 неделе лечения, однако статистической достоверности получено не было. Между I-II группами наблюдались достоверные различия на 2-й, 6-й и 22-й неделях, а между I-III группами статистически значимые различия наблюдались исходно, на 2-й и 6-й неделях лечения (рис. 4).

Оценивая уровень IL-6 исходно отмечались высокие значения в группах II и III по сравнению с I группой, достоверных различий исходно между группами не получено, по-видимому это можно объяснить малой выборкой пациентов. Выявлены статистически значимые различия между I и II группами обследованных больных на 2-й неделе лечения. В I группе пациентов наблюдалось

снижение с  $23,7 \pm 3,5$  пг/мл до  $14,2 \pm 2,1$  пг/мл к 6-й неделе лечения, статистически не значимое. Во II группе больных отмечено достоверное снижение уровня IL-6 на 14-й неделе с  $165,3 \pm 76,0$  пг/мл до  $20,7 \pm 7,7$  пг/мл. В III группе выявлена лишь тенденция к снижению данного цитокина.

На фоне проводимой терапии отмечалось снижение IL-8 во всех группах больных к 22-й неделе. Достоверное снижение IL-8 наблюдалось в I и II группах на 14-й и 22-й неделе лечения. Различия между II и III группами получены на 6-й неделе лечения (рис. 5).

Оценивая динамику GM-CSF и IFN $\gamma$  исходно, отмечаются более высокие показатели во II и III группах больных. Наблюдались достоверные различия GM-CSF между I-II и I-III группами на 2-й и 6-й неделе. Выявлены значимые различия исходно между II-III группами пациентов. Статистически значимое снижение прослеживалось в I группе больных РА с 6-й по 22 неделю лечения.

Наблюдая динамику IFN $\gamma$  в группах больных достоверного снижения не выявлено.

Наряду с этим, наблюдалась активация звена противовоспалительных цитокинов. Исходно отмечались более низкие уровни IL-10 в I группе больных, по сравнению со II и III группами. К 22-й неделе наблюдения отмечалось повышение содержания IL-10 в сыворотке крови у пациентов I группы в сравнении с группами II и III, где выявлено снижение. По-видимому, данное снижение IL-10 отражает истощение подобных компенсаторных гомеостатических механизмов, опосредующих регуляторный противовоспалительный

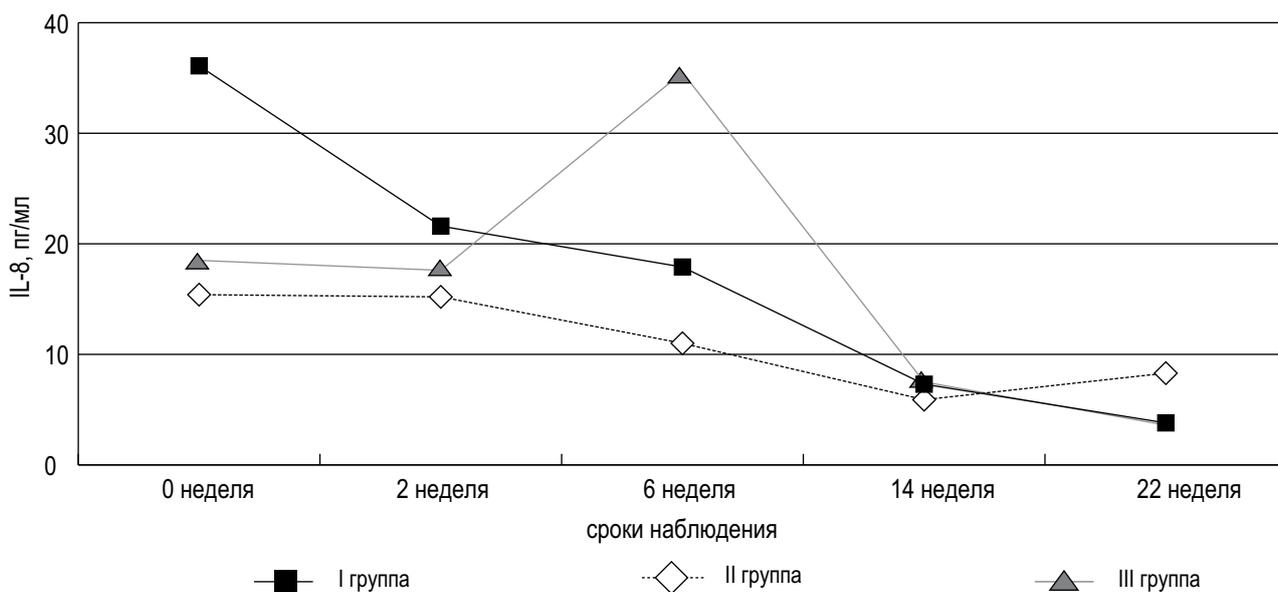


Рисунок 5. Динамика IL-8 в группах обследованных больных РА

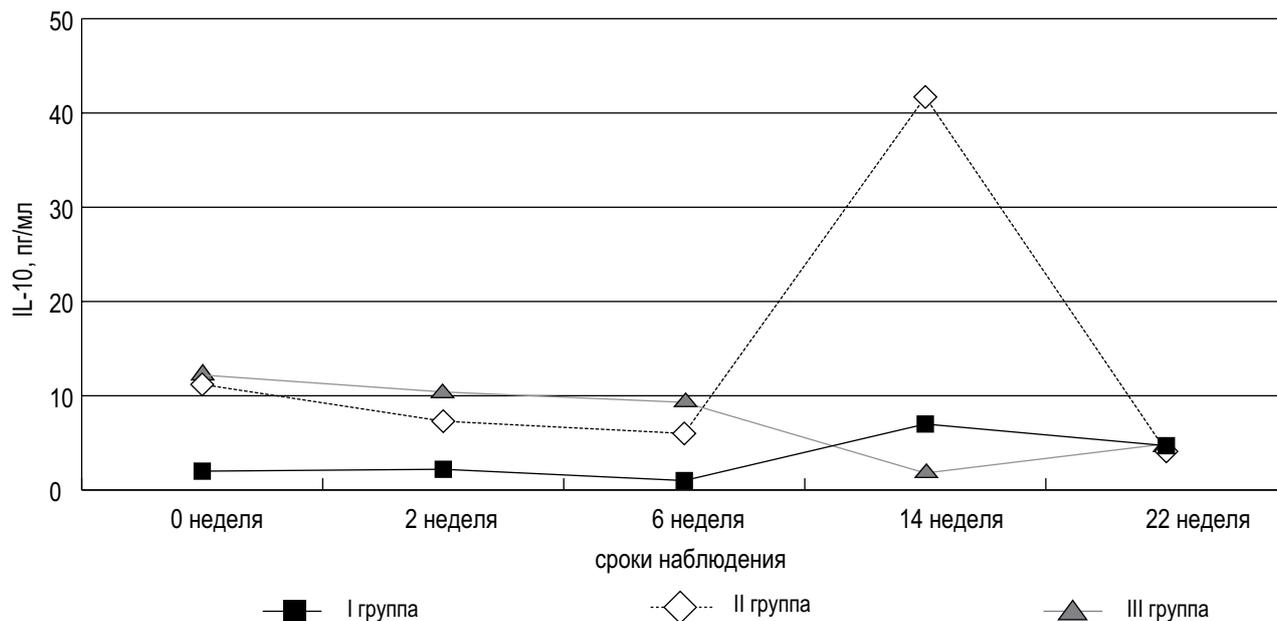


Рисунок 6. Динамика IL-10 в группах обследованных больных РА

тельный потенциал, по мере прогрессирования заболевания. Выявлены различия между группами I и III исходно, на 2-й и 6-й неделе (рис. 6).

Также нами наблюдалась тенденция к повышению содержания IL-2 в группах обследованных больных, степени статистически достоверных различий достигли на 2-й и 6-й неделе между I-II группами

Снижение IL-4 отмечалось во всех группах обследованных больных. Значимое снижение отмечалось в I группе пациентов на 6-й, 14-й и 22-й неделе наблюдения. Выявлены достоверные различия между группой I и II на 6-й неделе,

между группой I и III – на 2-й и 6-й неделе лечения (рис. 7).

Данные сдвиги в системе про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов ревматоидным артритом можно рассматривать как проявление эндогенных гомеостатических механизмов, направленных на ограничение интенсивности иммуновоспалительного процесса.

В ранних исследованиях инфликсимаба было отмечено, что при его назначении больным РА в дозе 3 мг/кг антитела к нему обнаруживались у 21% пациентов. При комбинировании инфликсимаба с небольшими дозами метотрек-

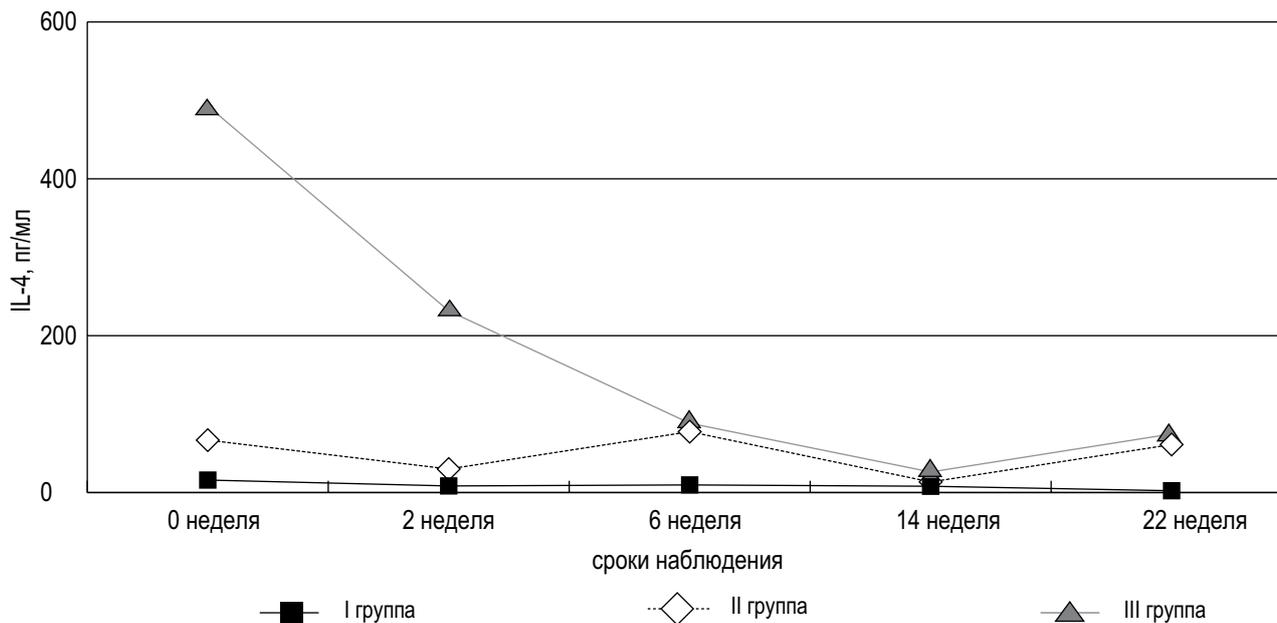


Рисунок 7. Динамика IL-4 в группах обследованных больных РА

сата эти показатели существенно снизились, составив 7%. Позже сообщалось что антитела к инфликсимабу при его комбинации с метотрексатом обнаруживались у 11% больных РА. Обоснование данной схемы кажется логичным, оно, тем не менее, не представляется исчерпывающим. Прежде всего пока нет бесспорных доказательств, что появление антител к инфликсимабу обязательно снижает его эффективность. Неизвестно, есть ли закономерная связь между уровнем этих антител и динамикой лечебного действия препарата [1].

В нашем исследовании мы определяли уровень антител к инфликсимабу в сыворотке крови больных до лечения и на 22-й неделе наблюдения. В I группе пациентов уровень антител до и после лечения был в пределах нормальных значений, во II группе пациентов у 3-х человек были несколько выше нормы до лечения, но к 22-й неделе приблизились к нормальным значениям. В III группе пациентов с «отсутствием» клинического эффекта уровень антител к инфликсимабу исходно был высоким и еще более увеличивался к 22 неделе лечения. На основании выше сказанного прослеживается закономерная связь между динамикой клинического эффекта и уровнем антител к инфликсимабу. Можно предположить, что при изначально высоком уровне антител к инфликсимабу ответ на терапию этим препаратом будет снижен.

## Заключение

Таким образом, при снижении активности заболевания (DAS28) и улучшении показателей HAQ отмечалось снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ), что свидетельствует о патогенетическом значении данных цитокинов у больных РА.

В I группе пациентов исходно отмечалось нормальное содержание TNF $\alpha$  в сыворотке крови и больные данной группы лучше отвечали на терапию инфликсимабом, чем пациенты групп II и III с исходно высоким содержанием TNF $\alpha$  и других цитокинов, что подтвердилось клинически согласно критериям ACR и функциональному индексу HAQ, сопровождалось более значимым улучшением течения РА и увеличением функциональных способностей суставов.

Исходно отмечались более низкие уровни IL-10 в I группе больных, по сравнению со II и III группами. К 22-й неделе наблюдения отмечалось повышение IL-10 у пациентов I группы в сравнении с группами II и III, где наблюдалось снижение.

В III группе пациентов с «отсутствием» клинического эффекта уровень антител к инфликсима-

бу до терапии был высоким и к 22 неделе лечения увеличивался. При изначально высоком уровне антител к инфликсимабу ответ на терапию этим препаратом будет снижен.

Таким образом, можно считать, что исходные уровни TNF $\alpha$  и IL-10, а также определение уровня антител к инфликсимабу до лечения и в динамике могут быть использованы в качестве лабораторно-иммунологических показателей, позволяющих прогнозировать ответ на терапию инфликсимабом.

## Список литературы

1. Allanore Y., Sellam J., Batteux F., Job Deslandre C., Weill B., Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab // Clin. Exp. Rheumatol. — 2004. — Vol. 22, N 6. — P. 756-758.
2. Danis V.A., Franic G.M., Rathjen D.A., Brooks P.M. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma), tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and IL-6 on the production of immunoreactive IL-1 and TNF-alpha by human monocytes // Clin. Exp. Immunol. — 1991. — Vol. 85, N. 1. — P. 143-150.
3. Fong K.Y., Boey M.L., Koh W.H., Feng P.H. Cytokine concentrations in the synovial fluid and plasma of rheumatoid arthritis patients: correlation with bony erosions // Clin. Exp. Rheumatol. — 1994. — Vol. 12, N 1. — P. 55-58.
4. Haddad A., Bienvenu J., Miossec P. Increased production of a Th2 cytokine profile by activated whole blood cells from rheumatoid arthritis patients // J. Clin. Immunol. — 1998. — Vol. 18, N 6. — P. 399-403.
5. Sivalingam S.P., Thumboo J., Vasoo S., Thio S.T., Tse C., Fong K.Y. In vivo Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Normal and Patients with Rheumatoid Arthritis // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2007. — Vol. 36, N 2. — P. 96-94.
6. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология / Под ред. В.И. Мазурова. — СПб: Фолиант, 2005. — С. 87-140.
7. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Тер. архив. — 2004. — Т. 5. — С. 57.
8. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные // РМЖ. — 2004. — Т. 20. — С. 1123-1127.
9. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной тера-

пии ревматоидного артрита // Русский мед. журнал. – 2000. – № 17. – С. 718-722.

10. Насонова В.А. Ревматология: взгляд в XXI век // Вестник РАМТ. – 2003. – № 7. – С. 3-6.

11. Сигидин А.Я., Муравьев В.И., Жуковская Г.Н. Новые подходы к базисной терапии рев-

матоидного артрита // Терапевт. архив. – 1990. – Т. 62, № 5. – С. 8-12.

*поступила в редакцию 17.06.2007*

*отправлена на доработку 20.09.2007*

*принята к печати 25.03.2008*