

УДК 616.7

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОН- γ ИНДУЦИРУЕМОГО БЕЛКА 10 (IP-10) ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДИНАМИКА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

А.С. АВДЕЕВА¹, М.В. ЧЕРКАСОВА¹, Е.Л. НАСОНОВ^{1,2}¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", РАМН, г. Москва, Россия,²ВПО "Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова", г. Москва, Россия

Авдеева А.С.

С-Х-С хемокин 10 (CXCL10, IP-10) имеет важное значение в развитии ряда иммуновоспалительных заболеваний, в том числе и ревматоидного артрита (РА).

Цель. Оценить уровень IP10 у пациентов с различной длительностью РА, проанализировать взаимосвязь с активностью заболевания, уровнем антител, а также оценить динамику данного хемокина на фоне различных схем терапии.

Материал и методы. Обследовано 159 больных с РА, из которых 45 больных были с ранней (35 женщин, длительность заболевания 7,0 [4,0-11,5] мес., DAS 28 5,8 [4,9-6,4]) и 114 - с развернутой стадией заболевания (93 женщины, длительность заболевания - 60,0 [28,0-108,0] месяцев, DAS 28 - 5,9 [5,2-6,7]). Пациенты получали различную терапию: монотерапию метотрексатом (n=60); ритуксимаб (РТМ) (n=34), тоцилизумаб (ТЦЗ) (n=43), адалимумаб (АДА) (n=22). Концентрацию IP-10 в сыворотке крови определяли в панели из 27 цитокинов с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system («BIO-RAD», США).

Результаты и обсуждение. Уровень IP-10 в группе как раннего, так и развернутого РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами (p<0,05). Регистрировалась положительная корреляционная взаимосвязь уровня IP-10 с показателями активности заболевания: в группе раннего РА с DAS28 (r=0,46 p=0,002), SDAI (r=0,49 p=0,001), CDAI (r=0,49 p=0,001); в группе развернутого РА с DAS28 (r=0,4 p=0,009), SDAI (r=0,4 p=0,01), CDAI (r=0,5 p=0,005). На фоне монотерапии МТ к 12 неделе лечения выявлено снижение уровня IP-10, что сохранялось к 24 неделе терапии (p<0,05). При использовании комбинированной терапии МТ+АДА к 12 и 24 неделям лечения также выявлено снижение IP-10, p<0,05. Применение РТМ сопровождалось снижением уровня IP-10 лишь в группе пациентов, хорошо отвечающих на терапию, (p<0,05) среди больных с удовлетворительным эффектом препарата концентрация IP-10 достоверно не изменялась. Использование ТЦЗ сопровождается быстрым и выраженным снижением уровня IP-10 уже через 2 недели после первой инфузии препарата (p<0,05).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о важной роли IP-10 в патогенезе РА, развитии синовиального воспаления и прогрессировании суставной деструкции. Оценка уровня данного маркера совместно с клиническими показателями имеет важное значение для мониторингирования активности заболевания. IP-10 может являться полезным и перспективным прогностическим маркером при РА, значение которого требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность заболевания, С-Х-С хемокин 10.

Для цитирования: Авдеева А.С., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Роль интерферон- γ индуцируемого белка 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: взаимосвязь с активностью заболевания и динамика на фоне терапии // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 48-55

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

РЕВМАТОИДТІ АРТРИТ КЕЗІНДЕГІ ИНТЕРФЕРОН- γ ИНДУЦИРЛЕНГЕН АҚУЫЗ 10 (IP-10) РОЛІ: НАУҚАСТАНУ БЕЛСЕНДІЛІГІМЕН ӨЗ АРА БАЙЛАНЫСЫ ЖӘНЕ ТЕРАПИЯ АЯСЫНДАҒЫ ДИНАМИКА

А.С. АВДЕЕВА¹, М.В. ЧЕРКАСОВА¹, Е.Л. НАСОНОВ^{1,2}¹ФМБФМ "В.А. Насонова атындағы РҒЗИ", Мәскеу қ. Ресей,²ЖКБ "И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік университеті", Мәскеу қ., Ресей

С-Х-С хемокин 10 (CXCL10, IP-10) иммундық қабыну ауруларының бірқатарының дамуындағы маңызы бар, оның ішінде ревматоидті артриттің (РА) дамуындағы орны үлкен.

Зерттеудің мақсаты. РА ұзақтығы әр түрлі пациенттердің IP10 деңгейін бағалау, аурудың белсенділігі мен антиденелер деңгейінің өз ара ықпалдастығын талдау және терапияның әр түрлі схемалары аясында осы хемокиннің динамикасын бағалау.

Материал және әдістері. РА ауыратын 159 науқас зерттелді, оның ішінде 45 науқас жаңадан ауырғандар (35 әйел, ауыру ұзақтығы 7,0 [4,0-11,5] ай, DAS 28 5,8 [4,9-6,4]) және 114 – ауру кезеңі ұзақтан бері созылғандар (93 әйел, ауыру ұзақтығы - 60,0 [28,0-108,0] ай, DAS 28 - 5,9 [5,2-6,7]). Пациенттер әр түрлі терапия алды: монотерапия метотрексат (n=60); ритуксимаб (РТМ) (n=34), тоцилизумаб (ТЦЗ) (n=43), адалимумаб (АДА) (n=22). Қан сарысуындағы IP-10 концентрациясы 27 цитокинен тұратын панельде анықталды, ол үшін мультиплексті технология xMAP пайдаланылды, Bio-Plex array system («BIO-RAD» анализаторы АҚШ).

Нәтижелері және талқылауы. IP-10 деңгейі РА жаңадан ауырғандар тобында да, бұрыннан ауы-

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а, индекс: 115522. E-mail: 9056249400@mail.ru

Contacts: Anastasia S. Avdeeva, Candidate of Medical Sciences, "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology", Moscow c., Kashirskoe highway, 34A, index 115522. E-mail: 9056249400@mail.ru

Поступила: 28.02.2018

рып келгендер тобында да сау донорлармен салыстырғанда шынайы түрде жоғары болған ($p < 0,05$). Ауру белсенділігінің көрсеткіштері мен IP-10 деңгейінің оң корреляциялық өз ара ықпалдастығы тіркелді: РА жаңадан басталған топта DAS28 ($r = 0,46$ $p = 0,002$), SDAI ($r = 0,49$ $p = 0,001$), CDAI ($r = 0,49$ $p = 0,001$); РА бұрыннан науқастар тобында DAS28 ($r = 0,4$ $p = 0,009$), SDAI ($r = 0,4$ $p = 0,01$), CDAI ($r = 0,5$ $p = 0,005$). MT монотерапиясы аясында емдеудің 12-ші аптасында IP-10 деңгейінің төмендегендігі байқалды, емнің 24 аптасына дейін сақталды ($p < 0,05$). Комбинирленген терапия пайдалану кезінде, терапияның MT+АДА 12 және 24 апталарында да IP-10 деңгейінің төмендегендігі анықталған, $p < 0,05$. РТМ қолданғанда IP-10 деңгейінің төмендеген кезеңі терапияны жақсы қабылдаған топта ғана байқалған, ($p < 0,05$) препараттың әсері қанағаттанарлық болған науқастарда IP-10 концентрациясы шынайы түрде өзгермеген. ТЦЗ қолдану кезінде IP-10 деңгейі жылдам төмендейді, препараттың бірінші инфузиясынан кейін-ақ екі аптадан соң білінеді ($p < 0,05$).

Қорытынды. Алынған деректер РА патогенезінде IP-10 ролінің маңыздылығын көрсетіп, синовиалық қабыну мен буынды деструкцияның дамуындағы орнын ашып отыр. Бұл маркердің деңгейін клиникалық көрсеткіштермен бірігіп бағалау ауру белсенділігін мониторингтеуде маңызды мәнге ие. РА кезінде IP-10 пайдалы және келешегі бар болжамдық маркер болуы ықтимал, оның мәнін болашақта әлі зерделеу қажет.

Негізгі сөздер: ревматоидті артрит, аурудың белсенділігі, C-X-C хемокин 10.

SUMMARY

THE ROLE OF INTERFERON- γ INDUCIBLE PROTEIN 10 (IP-10) IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THE RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY AND DYNAMICS ON THE THERAPY

AS AVDEEVA¹, MV CHERKASOVA¹, EL NASONOV^{1,2}

¹"V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology", Moscow c., Russia,

²"I.M. Sechenov First Moscow State Medical University", Moscow c., Russia

C-X-C chemokine 10 (CXCL10, IP-10) is important in the development of a number of immune-inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis (RA).

Objective. To assess the level of IP10 in patients with early and established RA, to analyze the relationship with the disease activity, antibodies level, and dynamics on the therapy.

Material and methods. 159 patients with RA were examined: 45 patients with early RA (35 women, disease duration was 7.0 [4.0-11.5] months, DAS 28 5.8 [4.9-6, 4]) and 114 - with established RA (93 women, disease duration - 60.0 [28.0-108.0] months, DAS 28 - 5.9 [5.2-6.7]). Patients received: methotrexate monotherapy ($n = 60$), rituximab (RTM) ($n = 34$), tocilizumab (TCZ) ($n = 43$), adalimumab (ADA) ($n = 22$). The concentration of IP-10 in serum was determined in a panel of 27 cytokines using multiplex xMAP technology ("BIO-RAD", USA).

Results and discussion. The level of IP-10 in the group of early and established RA was significantly higher in comparison with healthy donors ($p < 0.05$). Positive correlations of IP-10 with disease activity were recorded: in the early RA group with DAS28 ($r = 0.46$ $p = 0.002$), SDAI ($r = 0.49$ $p = 0.001$), CDAI ($r = 0.49$ $p = 0.001$); in the established RA group with DAS28 ($r = 0.4$ $p = 0.009$), SDAI ($r = 0.4$ $p = 0.01$), CDAI ($r = 0.5$ $p = 0.005$). In the monotherapy group the decrease IP-10 was recorded at 12 and 24 weeks of therapy ($p < 0.05$). In the MT + ADA therapy group a decrease in IP-10 was also observed at 12 and 24 weeks of treatment, $p < 0.05$. Treatment with RTM leads to a decrease in the level of IP-10 only in a group of patients, with a good response to therapy ($p < 0.05$). TCZ therapy is accompanied by a rapid and pronounced decrease in the level of IP-10 within 2 weeks after the first infusion of the drug ($p < 0.05$).

Conclusion. Evaluation of the level of this marker together with clinical parameters is important for monitoring the disease activity. IP-10 can be a useful and promising predictive marker for RA, the significance of which requires further study.

Keywords: rheumatoid arthritis, disease activity, C-X-C chemokine 10.

For reference: Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. The role of interferon- γ inducible protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: the relationship with disease activity and dynamics on the therapy. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):48-55 (In Russ.)

C-X-C хемокин 10 (CXCL10), так же известный как интерферон-гамма-индуцируемый белок 10 (IP-10), первоначально был идентифицирован как хемокин, секретируемый несколькими типами клеток: макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на продукцию интерферона-гамма (IFN- γ) [1]. Важнейшая роль CXCL10 была продемонстрирована при ряде воспалительных заболеваний, в патогенезе которых наблюдается активация иммунного ответа по Th1 типу. В воспаленной ткани

CXCL10 рекрутирует Th1 клетки, секретирующие IFN- γ , а также ряд других провоспалительных цитокинов через CXCR3 рецептор 3 (CXCR3) что, в свою очередь, стимулирует продукцию CXCL10 в различных типах клеток и приводит, по принципу положительной обратной связи, к усилению продукции CXCL10 и формированию «порочного круга» [2]. Таким образом, анализируя уровень IP-10 в сыворотке крови, можно косвенно судить об активном Т клеточном ответе с преимущественной дифференцировкой клеток в Т хелперы

(Th) 1 типа. IP-10 регулирует воспаление еще на нескольких уровнях: помимо опосредованного хемотаксиса индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз бета-клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток [2-5]. Другие провоспалительные эффекты данного хемокина включают индукцию синтеза ИЛ8 и CXCL-5, а также костимуляторных молекул (CD 54, CD80, CD 86) [4, 5].

При ревматоидном воспалении CXCL10 в основном продуцируется макрофагами и фибробластоподобным синовиоцитами [6]. Необходимо отметить, что повышенная экспрессия CXCR3 в синовиальной ткани ассоциирована с инфильтрацией Т лимфоцитов и высокой выработкой ИФН- γ [6]. Экспрессия CXCR3 выявляется также на эндотелиальных и дендритных клетках [7]. Недавно было обнаружено, что уровень CXCL10 увеличен в сыворотке и ткани суставов у лабораторных животных с коллаген-индуцированным артритом [8]. Данные об уровне CXCL10 в сыворотках пациентов с РА, а также о его взаимосвязи с активностью заболевания противоречивы. В ряде работ было продемонстрировано повышение уровня IP-10 в сыворотке, синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с РА по сравнению с больными остеоартрозом [9,10] или здоровыми донорами [9] как при ранней [11, 12], так и при развернутой [13] стадии заболевания.

Целью нашей работы являлось оценить уровень IP10 у пациентов с различной длительностью РА, проанализировать взаимосвязь с активностью заболевания, уровнем антител, а также оценить динамику данного хемокина на фоне различных схем терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 159 больных с РА (критерии EULAR/ACR 2010 и/или ACR 1987 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, из которых 45 больных были с ранней (35 женщин, средний возраст 53,5 [46-59,5] года, длительность заболевания 7,0 [4,0-11,5] мес., DAS 28 5,8 [4,9-6,4], РФ позитивных – 91%, АЦЦП позитивных – 96%) и 114 – с развернутой стадией заболевания (93 женщины, средний возраст 53,0 [42,0-60,0], длительность заболевания – 60,0 [28,0-108,0] месяца, DAS 28 - 5,9 [5,2-6,7], РФ позитивных – 82,5%, АЦЦП позитивных – 83,3%). Пациенты получали различную терапию: монотерапию метотрексатом (n=60); ритуксимаб (РТМ) (n=34), тоцилизумаб (ТЦЗ) (n=43), адалимумаб (АДА) (n=22).

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec («Siemens», Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов («Axis-Shield», Великобритания) (верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл). Концентрацию IP-10 в сыворотке крови определяли в панели из 27 цитокинов (ИЛ1b, ИЛ1Ra, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9,

ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF bb, RANTES, ФНО α , VEGF) с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system («BIO-RAD», США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров для IP-10 составила 20219,7 пг/мл. Анализируемые параметры определялись исходно, затем через 12 и 24 недели от начала терапии. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10,0» («StatSoft», США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25-й; 75-й перцентили. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Концентрации цитокинов были переведены в логарифмы и на рисунках представлены натуральные логарифмы медианы их концентраций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень IP-10 в группе как раннего, так и развернутого РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами (5176,5 [2679,7-8788,9] пг/мл; 8764,25 [1195,1-22743,9] пг/мл; 717,8 [188,7-4064,8] пг/мл, соответственно, $p < 0,05$). Регистрировалась положительная корреляционная взаимосвязь уровня IP-10 с показателями активности заболевания: в группе раннего РА с ЧБС28 ($r=0,46$ $p=0,002$), ЧПС28 ($r=0,44$ $p=0,003$), DAS28 ($r=0,46$ $p=0,002$), SDAI ($r=0,49$ $p=0,001$), CDAI ($r=0,49$ $p=0,001$); в группе развернутого РА с DAS28 ($r=0,4$ $p=0,009$), SDAI ($r=0,4$ $p=0,01$), CDAI ($r=0,5$ $p=0,005$).

Затем мы оценили динамику уровня IP-10 при использовании различных схем терапии. На фоне монотерапии МТ к 12 неделе лечения выявлено снижение уровня провоспалительных (ИЛ6, ИЛ17, ФНО α), противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ-3) цитокинов, хемокинов (IP-10) и факторов роста (FGF) ($p < 0,05$); к 24 неделе – снижение уровня ИЛ6, ИЛ9, IP-10, PDGF-bb, а также повышение концентрации ИЛ10 ($p < 0,05$) (рис. 1). При использовании комбинированной терапии МТ+АДА к 12 неделе лечения выявлено снижение ИЛ6, ИЛ-1Ra, IP-10 ($p < 0,05$); к 24-й неделе лечения – снижение уровня провоспалительных (ИЛ12), противовоспалительных (ИЛ9) цитокинов, хемокинов (IP-10, MCP-1, MIP-1 β), факторов роста (VEGF), повышение уровня ИЛ-10 ($p < 0,05$) (рис. 1).

Применение РТМ сопровождалось снижением уровня IP-10 лишь в группе пациентов, хорошо отвечающих на терапию (10481,7 [4204,1-13748,4] пг/мл и 5223,9 [3163,8-10741,5] пг/мл, $p < 0,05$) среди больных с удовлетворительным эффектом препарата концентрация IP-10 достоверно не изменялась.

Использование ТЦЗ сопровождается быстрым и выраженным снижением уровня IP-10 уже через 2 недели после первой инфузии препарата, что сохранялось на всем протяжении терапии, достигая нормальных значений к 24 неделе лечения (24148,2 [16915,3-32123,6] пг/мл исходно и 1238,3 [865,8-1717,4] пг/мл к 24 неделе $p < 0,05$).

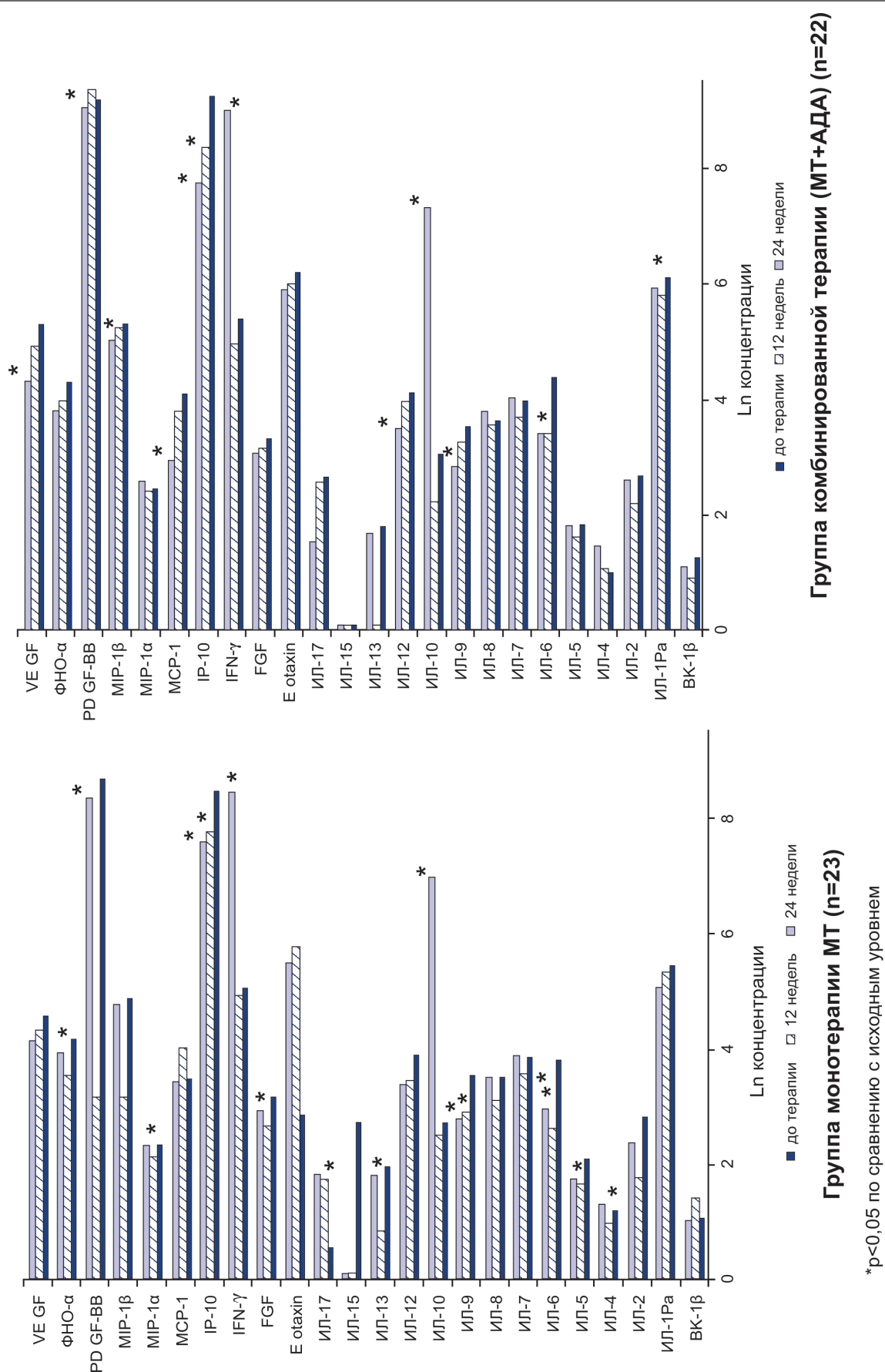


Рисунок 1 - Динамика показателей цитокинового профиля на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и АДА

Затем мы оценили различия в динамике показателей цитокинового профиля среди пациентов с ранним РА в зависимости от эффективности терапии МТ: среди «ответчиков» на терапию через 12 недель выявлено достоверное снижение: IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13, IP-10, TNF- α , VEGF, в группе «не ответчиков» уровень показателей цитокинового профиля достоверно не изменялся (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли IP-10 в патогенезе РА. Нами был выявлен достоверно более высокий уровень данного показателя среди пациентов с РА (как с ранней, так и с развернутой стадией заболевания) по сравнению со здоровыми донорами. Также регистрировалась положительная корреляционная взаимосвязь концентрации IP-10 с индексами активности заболевания (DAS28, SDAI, CDAI). Сходные с нашими данными были получены рядом зарубежных коллег. JM. Pandya и соавт. [14] проанализировали широкий спектр хемокинов в группе из 43 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей

терапии БПВП и ГК. По данным однофакторного анализа в группе РА был выявлен достоверно более высокий уровень Th1 (CXCL9, CXCL10), Th2 (CCL22) хемокинов, а также CXCL13 и CCL4 по сравнению со здоровыми донорами; авторами была продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем IP-10 и показателями активности заболевания (индексами активности DAS28, SDAI, числом болезненных (чбс) и припухших (чпс) суставов, уровнем СРБ и СОЭ). Сходные данные о взаимосвязи уровня IP-10 с DAS28-СРБ были получены Т. Ichikawa и соавт. [15] на группе из 22 пациентов с развернутым РА. В работе W. Kuan и соавт. [16] уровень IP-10 достоверно снижался на фоне терапии, в группе больных, ответивших на лечение, однако взаимосвязи между содержанием IP-10, индексами активности заболевания и острофазовыми показателями (СРБ и СОЭ) авторы не выявили (n=28).

Недавно были представлены данные о важной роли IP-10 для мониторинга активности заболевания. А. van Nooij и соавт. [17] сравнили уровни IP-10 в группе пациентов с активным РА (n=15) и больными, достигшими безлекар-

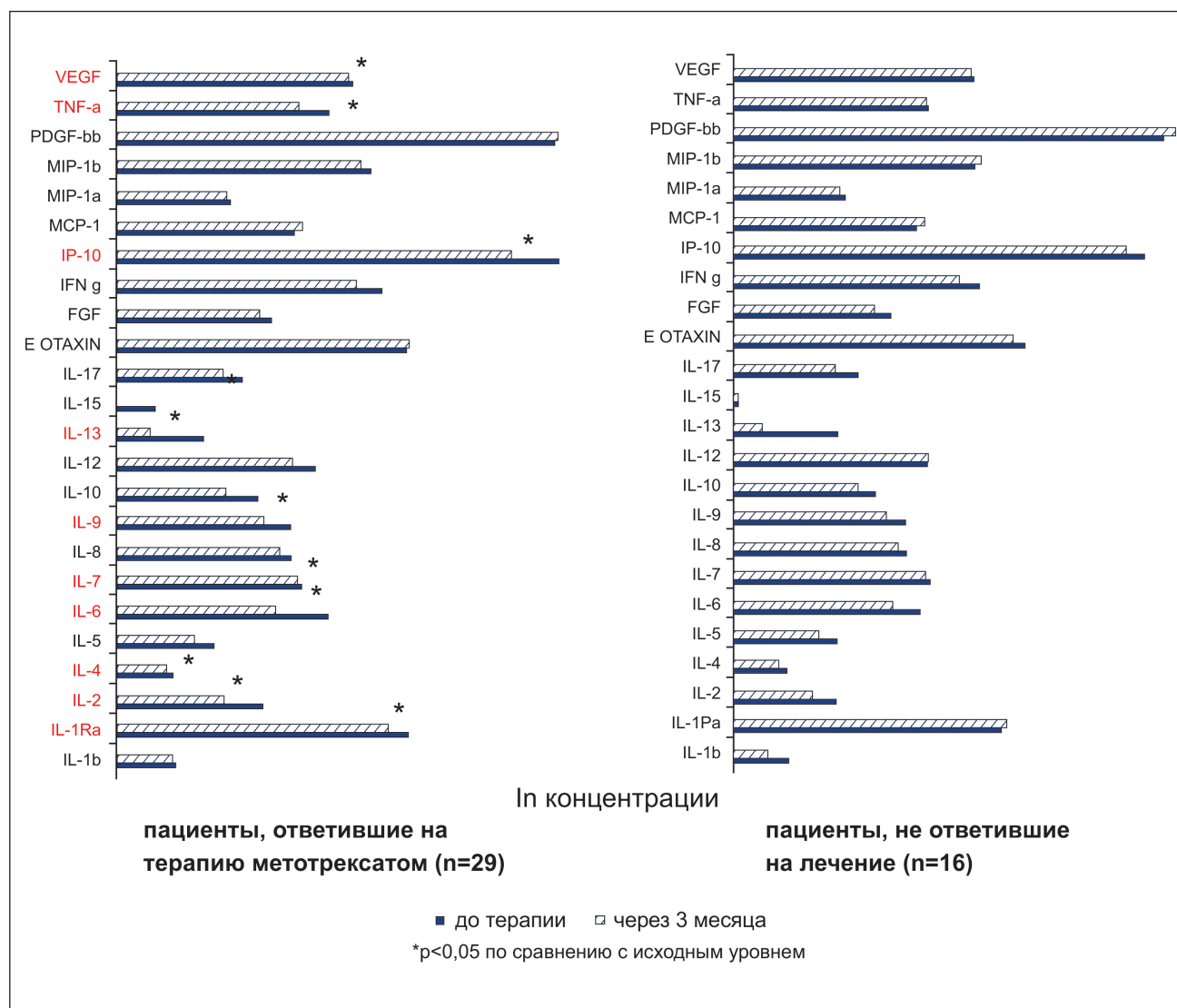


Рисунок 2 - Взаимосвязь динамики показателей цитокинового профиля с эффективностью терапии

ственной ремиссии заболевания ($n=19$). Авторы не выявили достоверной разницы в исходных значениях IP-10 в двух группах наблюдения, однако продемонстрировали снижение уровня данного хемокина в группе безлекарственной ремиссии ($p<0,05$), концентрация же CXCL10 среди пациентов с активным заболеванием оставалась стабильной. Также была продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь содержания IP-10 с индексами активности заболевания, причем уровень IP-10 в большей степени, чем значения острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), отражал динамику активности заболевания. Анализируя полученные результаты, авторы пришли к выводу о информативности именно динамической оценки уровня IP-10 на протяжении лечения, поскольку однократное исследование данного показателя может зависеть от ряда параметров и не имеет прогностического значения. Нами были получены сходные данные при оценке различия в динамике показателей цитокинового профиля среди пациентов с ранним РА в зависимости от эффективности терапии МТ: среди «ответчиков» на терапию через 12 недель выявлено достоверное снижение концентрации основных провоспалительных, цитокинов, хемокинов и факторов роста, в том числе и IP-10, в группе «не ответчиков» уровень показателей цитокинового профиля достоверно не изменялся. Таким образом, отсутствие динамики показателей цитокинового профиля через 12 недель терапии МТ можно рассматривать в качестве возможного предиктора отсутствия эффекта препарата, что может позволить выявить группу пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания, нуждающихся в более агрессивной терапии.

Важная роль IP-10 в развитии и поддержании воспаления при РА подтверждается разработкой и успешной попыткой применения anti-IP-10 моноклональных антител у пациентов с активным РА и отсутствием эффекта терапии МТ [18]. В исследование было включено 70 пациентов, рандомизированных на две группы: группа исследуемого препарата ($n=35$) и группа плацебо ($n=35$) на фоне стабильной терапии МТ. Исследуемый препарат продемонстрировал большую клиническую эффективность по сравнению с плацебо через 12 недель терапии (число пациентов, достигших ACR 20, составило 54% и 17%, $p<0,05$ соответственно; однако достоверных различий в числе пациентов, достигших ACR 50- и 70- процентного улучшения, выявлено не было). Так же в данной работе были получены данные о повышении экспрессии мРНК FoxP3 в группе пациентов, ответивших на терапию anti-IP-10 моноклональными антителами. Эти результаты позволяют предположить, что уменьшение выработки IP-10 приводит к восстановлению баланса Трег/Тэфф клеток у пациентов с РА, что было подтверждено на экспериментальных моделях. Установлено, что у мышей с дефицитом IP-10 регистрируется более высокий уровень Трег в периферическом кровотоке, что приводит к подавлению артрита [19]. Таким образом, влияние уровня IP-10 на гомеостаз Т-рег клеток у пациентов с РА требует дальнейшего изучения.

Уровень IP-10 достоверно изменяется на фоне терапии различными классами лекарственных препаратов. Так интерес представляют данные о влиянии тофацитиниба на уровень IP-10 при РА. D.L. Boyle и соавт. [20] оценили

влияние тофацитиниба в комбинации с МТ на широкий спектр лабораторных показателей у 29 пациентов с РА. Через 4 недели терапии авторы выявили значительное снижение уровня IP-10, ММП 1 и 3, достоверного изменения уровня других биомаркеров не наблюдалось. Сходные данные о снижении уровня IP-10 также были продемонстрированы на фоне терапии ингибиторами ФНО- α (этанерцепта и инфликсимаба) [21, 22, 23]. В нашей работе регистрировалось достоверное снижение концентрации IP-10 при использовании как БПВП (МТ), так и ГИБП (РТМ, ТЦЗ, АДА).

В последнее время накапливаются данные о взаимосвязи продукции IP-10 с прогрессированием деструктивных изменений суставов при РА. Имеющиеся результаты показывают, что рецептор активированного N-ядерного фактора κ B-лиганд (RANKL) способствует экспрессии CXCL10 на предшественниках остеокластов, а также об опосредованной экспрессии RANKL на CD4+ Т-лимфоцитами путем взаимодействия CXCL10 с Gai-субъединицей CXCR3 в синовиальной ткани. Таким образом, это перекрестное взаимодействие между CXCL10 и RANKL а также другими цитокинами, такими как фактор некроза опухолей (ФНО)- α , может приводить к прогрессированию воспаления и деструктивным изменениям суставов при РА [8]. Эти данные были подтверждены в ряде исследований на лабораторных животных. Jong-Ho Lee и соавт. [24] продемонстрировали значительную экспрессию RANKL, TNF α , и ИЛ-6 мРНК CD4+ лимфоцитами, выделенными от WT и Tlr4-/- линий мышей под влиянием IP-10.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли IP-10 в патогенезе РА, развитии синовиального воспаления и прогрессировании суставной деструкции. Оценка уровня данного маркера, совместно с клиническими показателями, имеет важное значение для мониторинга активности заболевания. Содержание IP-10 в периферическом кровотоке, в отличие от острофазовых показателей или индексов активности, более точно может отражать состояние ремиссии заболевания, что необходимо учитывать при решении вопроса об оптимизации терапии. Следует обратить внимание на информативность именно динамической оценки уровня IP-10 на протяжении лечения, поскольку его концентрация может зависеть от ряда параметров и однократное исследование данного показателя не имеет прогностического значения.

IP-10 может являться полезным и перспективным прогностическим маркером при РА, значение которого требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Lee E.Y., Lee Z.H., Song Y.W. CXCL10 and autoimmune diseases // *Autoimmun Rev.* – 2009. – Vol. 8(5). – P. 379–383
- 2 Rotondi M., Chiovato L., Romagnani S., Serio M., Romagnani P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases // *Endocr Rev.* – 2007. – Vol. 28(5). – P. 492–520
- 3 Soejima K., Rollins B.J. A functional IFN- γ -inducible protein-10/CXCL10-specific receptor expressed by epithelial and endothelial cells that is neither CXCR3 nor glycosaminoglycan // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 6576–6582
- 4 Campanella G.S., Lee E.M., Sun J., Luster A.D. CXCR3 and heparin binding sites of the chemokine IP-10 (CXCL10) // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 17066–17074
- 5 Campanella G.S., Colvin R.A., Luster A.D. CXCL10 can inhibit endothelial cell proliferation independently of CXCR3 // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5:e12700
- 6 Wedderburn L.R., Robinson N., Patel A., Varsani H., Woo P. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 765–774
- 7 Ruth J.H., Rottman J.B., Katschke Jr K.J., Qin S., Wu L., LaRosa G. et al. Selective lymphocyte chemokine receptor expression in the rheumatoid joint // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2750–2760
- 8 Kwak H.B., Ha H., Kim H.N., Lee J.H., Kim H.S., Lee S. et al. Reciprocal cross-talk between RANKL and interferon-gamma-inducible protein 10 is responsible for bone-erosive experimental arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 1332–1342
- 9 Hanaoka R., Kasama T., Muramatsu M., Yajima N., Shiozawa F., Miwa Y., Negishi M., Ide H., Miyaoka H., Uchida H. et al. A novel mechanism for the regulation of IFN-gamma inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* – 2003. – Vol. 5(2). – P. 74–81
- 10 Patel D.D., Zachariah J.P., Whichard L.P. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium // *Clin Immunol.* – 2001. – Vol. 98(1). – P. 39–45
- 11 Hueber W., Tomooka B.H., Zhao X.Y., Kidd B.A., Drijfhout J.W., Fries J.F., van Venrooij W.J., Metzger A.L., Genovese M.C., Robinson W.H. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66(6). – P. 712–719
- 12 Kokkonen H., Soderstrom I., Rocklov J., Hallmans G., Lejon K., Rantapaa Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62(2). – P. 383–391
- 13 Ferri C., Zignego A.L. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia // *Curr Opin Rheumatol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 53–60
- 14 Pandya J., Lundell A., Andersson K., Nordström I., Theander E., Rudin A. Blood chemokine profile in untreated early rheumatoid arthritis: CXCL10 as a disease activity marker // *Arthritis Research & Therapy.* – 2017. DOI 10.1186/s13075-017-1224-1
- 15 Ichikawa T., Kageyama Y., Kobayashi H., Kato N., Tsujimura K., Koide Y. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* – 2010. – Vol. 30(6). – P. 725–730
- 16 Kuan W.P., Tam L.S., Wong C.K., Ko F.W., Li T., Zhu T., Li E.K. CXCL9 and CXCL10 as sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* – 2010. – Vol. 37(2). – P. 257–264
- 17 A. van Hooij, Boeters D., Tjon Kon Fat E., van den Eeden S., Corstjens P., van der Helm-van Mil A., Geluk A. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in rheumatoid arthritis // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2017. – Vol. 24(8).pii: e00060-17 doi:10.1128/CI.00060-17

REFERENCES

- 1 Lee EY, Lee ZH, Song YW. CXCL10 and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):379–83
- 2 Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani P. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev.* 2007;28(5):492–520
- 3 Soejima K, Rollins BJ. A functional IFN- γ -inducible protein-10/CXCL10-specific receptor expressed by epithelial and endothelial cells that is neither CXCR3 nor glycosaminoglycan. *J Immunol.* 2001;167:6576–82
- 4 Campanella GS, Lee EM, Sun J, Luster AD. CXCR3 and heparin binding sites of the chemokine IP-10 (CXCL10). *J Biol Chem.* 2003;278:17066–74
- 5 Campanella GS, Colvin RA, Luster AD. CXCL10 can inhibit endothelial cell proliferation independently of CXCR3. *PLoS One.* 2010;5:e12700
- 6 Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, Varsani H, Woo P. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:765–74
- 7 Ruth JH, Rottman JB, Katschke Jr KJ, Qin S, Wu L, LaRosa G, et al. Selective lymphocyte chemokine receptor expression in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2750–60
- 8 Kwak HB, Ha H, Kim HN, Lee JH, Kim HS, Lee S, et al. Reciprocal cross-talk between RANKL and interferon-gamma-inducible protein 10 is responsible for bone-erosive experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1332–42
- 9 Hanaoka R, Kasama T, Muramatsu M, Yajima N, Shiozawa F, Miwa Y, Negishi M, Ide H, Miyaoka H, Uchida H, et al. A novel mechanism for the regulation of IFN-gamma inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):74–81
- 10 Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium. *Clin Immunol.* 2001;98(1):39–45
- 11 Hueber W, Tomooka BH, Zhao XY, Kidd BA, Drijfhout JW, Fries JF, van Venrooij WJ, Metzger AL, Genovese MC, Robinson WH. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):712–9
- 12 Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, Hallmans G, Lejon K, Rantapaa Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383–91
- 13 Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:53–60
- 14 Pandya J, Lundell A, Andersson K, Nordström I, Theander E, Rudin A. Blood chemokine profile in untreated early rheumatoid arthritis: CXCL10 as a disease activity marker. *Arthritis Research & Therapy.* 2017. DOI 10.1186/s13075-017-1224-1
- 15 Ichikawa T, Kageyama Y, Kobayashi H, Kato N, Tsujimura K, Koide Y. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010;30(6):725–30
- 16 Kuan WP, Tam LS, Wong CK, Ko FW, Li T, Zhu T, Li EK. CXCL9 and CXCL10 as sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(2):257–64
- 17 A. van Hooij, Boeters D, Tjon Kon Fat E, van den Eeden S, Corstjens P, van der Helm-van Mil A, Geluk A. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in rheumatoid arthritis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2017;24(8).pii: e00060-17 doi:10.1128/CI.00060-17
- 18 Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of mdx-1100, a fully human anti-cxcl10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients

18 Yellin M., Palienko I., Balanescu A. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of mdx-1100, a fully human anti-cxcl10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64(6). – P. 1730–1739. DOI: 10.1002/art.34330.

19 Heller E.A., Liu E., Tager A.M., Yuan Q., Lin A.Y., Ahluwalia N., Jones K., Koehn S.L., Lok V.M., Aikawa E., Moore K.J., Luster A.D., Gerszten R.E. Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2301–2312

20 Boyle D., Wei N., Singhal A. The Jak inhibitor Tofacitinib suppresses synovial Jak-stat signalling in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 764

21 Ichikawa T., Kageyama Y., Kobayashi H., Kato N., Tsujimura K., Koide Y. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* – 2010. – Vol. 30(6). – P. 725–730

22 Eriksson C., Rantapaa-Dahlqvist S., Sundqvist K.G. Changes in chemokines and their receptors in blood during treatment with the TNF inhibitor infliximab in patients with rheumatoid arthritis // *Scand J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 42(4). – P. 260–265

23 Han B.K., Kuzin I., Gaughan J.P., Olsen N.J., Bottaro A. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a pilot, prospective study // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol. 18. – P. 93

24 Lee J., Kim B., Jong Jin W., Kim H., Ha H., Lee Z. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis // *Arthritis Research & Therapy.* – 2017. – Vol. 19. – P. 163. DOI 10.1186/s13075-017-1353-6

with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1730–9. DOI: 10.1002/art.34330.

19 Heller EA, Liu E, Tager AM, Yuan Q, Lin AY, Ahluwalia N, Jones K, Koehn SL, Lok VM, Aikawa E, Moore KJ, Luster AD, Gerszten RE. Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation.* 2006;113:2301–12

20 Boyle D, Wei N, Singhal A. The Jak inhibitor Tofacitinib suppresses synovial Jak-stat signalling in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(Suppl):764

21 Ichikawa T, Kageyama Y, Kobayashi H, Kato N, Tsujimura K, Koide Y. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010;30(6):725–30

22 Eriksson C, Rantapaa-Dahlqvist S, Sundqvist KG. Changes in chemokines and their receptors in blood during treatment with the TNF inhibitor infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(4):260–5

23 Han BK, Kuzin I, Gaughan JP, Olsen NJ, Bottaro A. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a pilot, prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2015;18:93

24 Lee J, Kim B, Jong Jin W, Kim H, Ha H, Lee Z. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2017;19:163. DOI 10.1186/s13075-017-1353-6