

ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Шилова Л. Н.¹, Паньшина Н. Н.¹, Чернов А. С.¹, Трубенко Ю. А.¹, Хортиева С. С.¹, Морозова Т. А.¹, Паншин Н. Г.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, e-mail: panshina.n.n@mail.ru;

²ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград

В статье изложены результаты исследования содержания интерлейкина-17 (ИЛ-17) в сыворотке крови у пациентов с псориатическим артритом. Установлены достоверные различия в сывороточной концентрации ИЛ-17 у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) и у здоровых лиц. Обследовано 73 пациента с диагнозом ПсА. Всем больным определяли уровень ИЛ-17 в сыворотке крови. Уровень цитокинов также определялся и в контрольной группе. В результате исследования было установлено достоверно более высокое содержание ИЛ-17 в сыворотке крови всех больных ПсА. Выявлены корреляции уровня ИЛ-17 с индексом PASI, показателем степени активности ПсА – DAS₄, СОЭ. Возможно использование определения уровня ИЛ-17 в качестве диагностического критерия псориатического артрита. Подтверждена роль данного цитокина в иммунопатогенезе псориатического артрита.

Ключевые слова: интерлейкин-17, псориатический артрит, клинико-анатомический вариант.

IMMUNOPATHOLOGICAL SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN-17 IN PSORIATIC ARTHRITIS

Shilova L. N.¹, Panshina N. N.¹, Chernov A. S.¹, Trybenko Y. A.¹, Chortieva S. S.¹, Morozova T. A.¹, Panshin N. G.^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: panshina.n.n@mail.ru;

²Volgograd Medical Research Center, Volgograd

The article presents the results of a study of interleukin-17 (IL-17) in serum in patients with psoriatic arthritis. Statistically significant differences in serum concentrations of IL-17 in patients with psoriatic arthritis (PSA) and healthy individuals. The study included 73 patients with PSA. All patients were determined the levels of IL-17 in serum. The level of cytokines was also determined in the control group. The study found a significantly higher content of IL-17 in the serum of all patients with PSA. Correlations of IL-17 with an index of PASI, an exponent of activity of PsA – DAS₄. You can use to determine the level of IL-17 as a diagnostic criterion of psoriatic arthritis. Confirmed the role of this cytokine in the immunopathogenesis of psoriatic arthritis.

Keywords: psoriatic arthritis, interleukin-17, clinical and anatomical variant.

Псориатический артрит является хроническим, прогрессирующим системным заболеванием, ассоциированным с псориазом, с преимущественной локализацией воспалительного процесса в тканях опорно-двигательного аппарата. Особый интерес к ПсА связан с ростом количества больных с данной патологией и тяжелыми инвалидизирующими последствиями [2, 3].

Согласно современным представлениям, ПсА рассматривается как системное аутоиммунное заболевание мультифакториальной природы. При данном заболевании наблюдаются нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета. При ПсА, как и при других спондилоартритах, наблюдаются разнообразные изменения профиля про-и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и участвуют в патогенетических механизмах данного вида артрита [5]. Отмечается значительная

экспрессия цитокинов-регуляторов воспаления (интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), регуляторов Т-клеточного иммунного ответа (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12), регуляторов В-клеточного иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-16), а также еще недостаточно хорошо изученных цитокинов – ИЛ-17, ИЛ-20 и др. [4].

На сегодняшний день в патогенезе псориаза и ПсА ключевую роль играет интерлейкин-17. В работах некоторых исследователей установлено достоверное увеличение данного цитокина в сыворотке крови у больных псориазом и ПсА. При этом выявлена способность ИЛ-17 активировать экспрессию ИЛ-1 и ИЛ-6, которые в свою очередь обладают деструктивным потенциалом в воспалительном процессе, а также экспрессию металлопротеиназ (ММП-9), приводящих к тканевому ремоделированию и выбросу продукции деградации коллагена II типа. Обнаружена роль ИЛ-17 и в регуляции функции хондроцитов и синовиоцитов, стимуляции гранулопоэза [10, 7].

Интерлейкин-17 относится к провоспалительным цитокинам и участвует во многих этапах иммунного ответа. Он стимулирует продукцию хемокинов и, как следствие, стимулирует миграцию нейтрофилов к месту воспаления. Одним из важнейших биологических эффектов ИЛ-17, имеющих значение для заболеваний костно-суставного аппарата, является его способность к продукции многих цитокинов и хемокинов, обладающих плеiotропным действием на разные клетки – ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1, а также простагландин E2(ПГЕ-2) [6]. ИЛ-17 запускает обширную тканевую реакцию, приводящую к миграции нейтрофилов в зону воспаления. Он может вырабатываться многими клетками, однако наиболее выраженную продукцию обеспечивают Т-хелперы 17 типа (Th17) [9]. Th17-клетки играют ключевую роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая псориаз и псориатический артрит. ИЛ-17 выполняет важную физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. ИЛ-17 синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки. Мишенями для ИЛ-17 являются кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Активация этих клеток индуцирует синтез цитокинов, усиливающих рекрутирование Th17-клеток (и нейтрофилов) в зону воспаления. В регуляции образования и активации Th17-клеток особую роль играют ИЛ-12 и ИЛ-23 [8, 1].

Цель исследования

Целью нашего исследования явилось изучение содержания ИЛ-17 в сыворотке крови больных ПсА.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ГУЗ ГКБСМП № 25 г. Волгограда. Критериям включения соответствовали 73 пациента с достоверным диагнозом ПсА (на основании классификационных критериев CASPAR, предложенных американской академией ревматологов в 2006 году). Средний возраст пациентов составил $(47,3 \pm 1,5)$, среди которых было 38 (52,1 %) мужчин и 35 (47,9 %) женщин. Семейный анамнез прослеживался у 19 (26,1 %) больных, из них 9 (47,4 %) мужчин и 10 (52,6 %) женщин. У 61 больного (83,6 %) кожный псориаз предшествовал развитию суставного синдрома. У 9 пациентов кожный и суставной синдромы развились одновременно (12,3 %), у 3 больных ПсА дебютировал с суставного синдрома (4,1 %). Полиартритический вариант суставного синдрома имел место у 39 больных (53,4 %), спондилоартритический – у 34 (46,6 %). В ходе исследования все больные получали комплексную терапию с учетом тяжести ПсА: пациенты со спондилоартритическим вариантом болезни – сульфасалазин в дозе от 2 до 4 г в сутки – 24 пациента (32,9 %), с полиартритическим вариантом – метотрексат от 10 до 20 мг в неделю – 37 (50,7 %); а также все больные получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в пересчете на диклофенак 150 мг в сутки продолжительностью приема 7–10 дней, глюкокортикостероиды (ГК) от 5 до 15 мг в день. Не получали базисную терапию 12 (16,4 %) пациентов. Активность ПсА оценивали при помощи индекса DAS₄, модифицированного для ПсА: высокая активность DAS₄ > 3,7; умеренная - > 2,4 < 3,7; низкая - ≤ 2,4. Выраженная активность процесса (высокая и умеренная) наблюдалась у 52 больных ПсА, что составило 71,2 %.

Контрольную группу составили 20 относительно здоровых лиц, средний возраст которых был $42,3 \pm 2,6$ лет, из них 12 женщин (60 %) и 8 мужчин (40 %), сопоставимых по полу и возрасту. В контрольную группу не включались лица, имеющие клинические признаки острых или хронических заболеваний любой природы. Всем больным осуществлялось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-17 в сыворотке крови человека использовали набор реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест»: ИЛ-17 (ИНТЕРЛЕЙКИН-17-ИФА-БЕСТ), кат. № А-8778, чувствительность: 2 пг/мл, диапазон измерений: 0—500 пг/мл.

Лабораторные исследования выполняли на многоканальном микропланшетном спектрофотометре «MULTISCANEX» (Thermo Electron Corporation) при длине волны 450 нм в условиях клиничко-диагностической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» (г. Волгоград) в соответствии с ведомственными нормативными документами, регламентирующими порядок их проведения. После измерения оптической плотности раствора в лунках планшета на основании

соответствующего калибровочного графика рассчитывали концентрацию исследуемого цитокина в анализируемых образцах. Полученные результаты выражали в пг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимался за 0,05. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Стьюдента (t) для независимых групп.

Результаты и обсуждение

В нашей работе проведено определение уровня ИЛ-17 в сыворотке крови больных ПсА, в том числе с различными клиничко-анатомическими вариантами данного вида артрита. Уровень цитокинов также определялся и в контрольной группе. Было установлено достоверно более высокое содержание ИЛ-17 в сыворотке крови всех больных ПсА по сравнению с контролем ($p=0,042$). Достоверных различий концентрации ИЛ-17 в зависимости от клиничко-анатомического варианта ПсА отмечено не было ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень ИЛ-17 в сыворотке крови больных ПсА и в контрольной группе

Группы обследования	n	Сыворотка крови, $M \pm m$, пг/мл
Группа контроля	20	2,73 \pm 0,21
Пациенты с псориатическим артритом:	73	11,8 \pm 2,4
Полиартритический вариант ПсА	39	7,6 \pm 1,3
Спондилоартритический вариант ПсА	34	8,5 \pm 1,2

Были выявлены достоверные различия в содержании ИЛ-17 в группе больных ПсА с различной степенью активности воспалительного процесса. У пациентов низкой степени активности уровень ИЛ-17 в сыворотке крови составлял в среднем 7,4 \pm 1,3 пг/мл ($p=0,043$) по сравнению с контрольной группой, при выраженной степени (умеренной и высокой) – 14,1 \pm 2,8 пг/мл ($p=0,028$) по сравнению с контрольной группой.

При изучении корреляционной связи между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и маркерами воспаления у пациентов с ПсА установлено наличие прямых умеренных достоверных связей между увеличением значения ИЛ-17 и показателем активности ПсА – DAS₄ ($r=0,48$) ($p=0,037$) и его отдельными компонентами: числом припухших суставов (ЧПС), числом болезненных суставов (ЧБС). Также выявлены достоверные корреляции между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r=0,32$) ($p=0,0028$). Результаты корреляционного анализа сывороточной концентрации ИЛ-17 с клиническими и лабораторными проявлениями ПсА приведены в таблице № 2.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа уровней ИЛ-17 и клинико-лабораторных показателей ПсА

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции	
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p
Уровень ИЛ-17 и PASI	0,79	0,0017
Уровень ИЛ-17 и СОЭ	0,32	0,0028
Уровень ИЛ-17 и DAS ₄	0,48	0,037

Выявленная корреляция уровня ИЛ-17 и величины индекса PASI подтверждает гиперэкспрессию данного цитокина в очагах кожного псориаза.

Учитывая достоверные корреляции ИЛ-17 и некоторых клинических и лабораторных показателей ПсА, можно говорить об определенной роли данного цитокина в иммунопатогенезе ПсА.

Учитывая, что интерлейкин-17 проявляет выраженную провоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, тем самым способствуя развитию аутоиммунных патологических реакций, в том числе индукции воспаления при псориатическом артрите, перспективным является определение значения ИЛ-17 в патогенезе псориатического артрита с целью разработки дополнительных критериев ранней и эффективной диагностики заболевания.

Фармакотерапия ПсА остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины. Для лечения используется широкий спектр противоревматических препаратов (глюкокортикоиды, сульфасалазин, лефлуномид, метотрексат, циклоспорин), показана эффективность комбинированной терапии.

Перспективным направлением является применение препаратов, полученных генно-инженерным путем и оказывающих селективное действие на компоненты патологической аутоиммунной реакции. Однако недостаточно изучена динамика изменения иммунологических показателей, в том числе цитокинового статуса, на фоне терапии ПсА, что позволит более точно оценить эффективность проводимого лечения.

Таким образом, учитывая заинтересованность компонентов иммунной системы, актуальным является изучение роли интерлейкина-17 при ПсА для уточнения роли этого цитокина в патогенезе заболевания с целью определения дополнительных критериев диагностики и оценки эффективности лечения.

Применение ингибиторов ИЛ-17 в перспективе позволит достигнуть существенного прогресса в лечении ревматических заболеваний, в том числе и псориатического артрита.

Выводы

У пациентов с ПсА отмечается достоверное повышение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми донорами, что свидетельствует об информативности использования определения уровня ИЛ-17 в качестве диагностического критерия псориатического артрита.

Сывороточное содержание ИЛ-17 достоверно коррелирует с клиническими и лабораторными показателями ПсА (индекс PASI, показатель степени тяжести ПсА - DAS₄, СОЭ), что подтверждает роль данного цитокина в иммунопатогенезе псориатического артрита.

Достоверных различий содержания ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с ПсА в зависимости от клинико-анатомического варианта ПсА выявлено не было ($p > 0,05$).

Исследование ИЛ-17 при различной степени активности воспалительного процесса и длительности заболевания позволит определить наиболее эффективные препараты для лечения псориатического артрита.

Комплексное исследование показателей клинико-лабораторных показателей и цитокинового профиля у пациентов с ПсА необходимо для своевременного и правильного назначения препаратов, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

Таким образом, полученные нами результаты исследования в целом подтверждаются данными научной отечественной и зарубежной литературы.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний / Л.Н. Денисов, М.Л. Станислав // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 5. – С. 545-552.
2. Паньшина Н.Н. Качество жизни больных псориатическим артритом в зависимости от получаемой терапии // Врач-аспирант. – 2015. – № 2. – С. 58-62.
3. Gladman D.D. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome / Antoni C., Mease P. // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1114-7.
4. Mastroianni A. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis // British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol. 153, № 16. – P. 531–536.
5. Mease P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis / B.S. Goffe // J Am Acad Dermatol. – 2005. – Vol. 52, № 9. – P. 1-19.
6. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. // Microbes Infect. – 2009. – Vol. 11, № 5. – P.625–30.

7. Onishi R.M. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease / S.L. Gaffen // *Immunology*. – 2010. – Vol. 129, № 3. – P. 311–21.
8. Patel D.D. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases / Lee D.M., Kolbinger F. // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – № 2. – P.116–23.
9. Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. // *J Inflamm Res*. – 2010. – № 3. – P.33–44.
10. Zhu S. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential / Qian Y. // *Clin Sci (Lond)*. – 2012. – Vol.122, № 11. – P. 487–511.

Рецензенты:

Гонтарь И.П., д.м.н., профессор, заведующий клинико-иммунологической лабораторией ФГБНУ «НИИ КиЭР», г. Волгоград;

Зборовская И.А., д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ КиЭР», г. Волгоград.