

DOI: 10.26693/jmbs04.04.115

УДК 616.61-002:616.72-002.771]- 616.61-002.17

Приткова Г. В.

ДИНАМІКА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ЯК ПРЕДИКТОРА ФОРМУВАННЯ НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА КРИТЕРІЮ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЇ СТРАТЕГІЇ ПРИ РАНЬОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Запорізький державний медичний університет, Україна

cardiology@mail.ru

Ревматоїдний артрит – одне з найбільш тяжких хронічних захворювань людини, яке характеризується вираженим запаленням із проліферацією синовіальної оболонки суглобів, ураженням внутрішніх органів і систем, багаторічною персистою активністю запалення і поступовим руйнуванням структури суглобів і периартикулярних тканин.

Мета дослідження – вивчити прогностичне значення надлишкової експресії інтерлейкіну-6 у формуванні нефропатії та оцінити адекватність нефропротективної терапії в дебюті ревматоїдного артриту.

У дане дослідження були включені 35 хворих у віці старше 18 років, з раннім ревматоїдним артритом (тривалістю симптомів захворювання не більше 12 місяців). Вік пацієнтів в середньому склав $50,71 \pm 2,25$ років (від 18 до 76 років), 80% жінок, середня тривалість захворювання на момент першого дослідження склала $9,21 \pm 0,43$ місяці.

Побудовано рівняння розрахунку персональної ймовірності наявності субклінічної ренальної дисфункції, що розраховується за формулою $p = 1/1 + e^{-z}$, де $z = 15,625 + 0,045 \times \text{ІЛ-6}$ (чутливість запропонованого методу склала близько 83%, що є досить високим показником і вказує на можливість клінічної апробації отриманої математичної моделі для якісного прогнозу ризику формування нефропатії при ревматоїдному артриті).

Терапія препаратом «Актемра», крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїну з сечею склало 22,17% і 31,92% для мікроальбуміну і β_2 -мікроглобуліну, відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалось статистично значуще підвищення резервної фільтраційної функції нирок без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендогенного креатиніну. Також відзначено регрес порозності гломерулярного фільтра.

Отримані дані дозволяють розглядати ІЛ-6 не тільки як субклінічний предиктор порушення функ-

ціонального статусу нирок, але і як потенційний маркер для оцінки нефропротективного ефекту проведеної терапії у хворих з рРА.

Ключові слова: інтерлейкін-6, мікроальбумінурія, регресія, ранній ревматоїдний артрит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішніх хвороб №3 ЗДМУ «Патогенетичні механізми розвитку, клініко-прогностичні аспекти та стратегія медикаментозної корекції ураження серцево-судинної системи при коморбідному перебігу деяких захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 01154003876.

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) – одне з найбільш тяжких хронічних захворювань людини, яке характеризується вираженим запаленням із проліферацією синовіальної оболонки суглобів, ураженням внутрішніх органів і систем, багаторічною персистою активністю запалення і поступовим руйнуванням структури суглобів і периартикулярних тканин. Протягом перших 5 років хвороби більше 40% хворих РА стають інвалідами [1]. Крім того, багато авторів повідомляють, що РА знижує тривалість життя хворих в середньому на 10 років, хоча при контрольованому багаторічному лікуванні хворих тривалість їх життя може бути порівняна з загальнопопуляційною [2].

Актуальність ревматичних захворювань не обмежується тільки їх зростаючою поширеністю, а визначається також впливом на тривалість і якість життя, показниками непрацездатності. Відомо, що РА призводить до підвищення частоти смертності пацієнтів, скорочуючи тривалість життя в середньому на 3-10 років. Факторами ризику високої смертності при РА є похилий вік, біла раса, низька маса тіла, високі рівні ШОЕ і С-реактивного білка, високі значення індексу DAS28, ревматоїдні вузлики і використання преднізолону [3].

Прозапальні цитокіни, що циркулюють у високих концентраціях в крові пацієнтів із ревматичними

захворюваннями, здатні активувати клітини ендотелію, стимулювати продукцію молекул адгезії, селективних, факторів росту, знижувати продукцію оксиду азоту. Дерегульований рост синовіальних фібробластів вторинний стосовно накопичення клітинних дефектів і продукції аутокринно діючих ростових факторів. Багато цитокінів і ростових факторів, що експресуються в запаленій синовії при РА, включаючи IL-6, EGF (epidermal growth factor) і тромбоцитарний фактор росту PDGF (platelet-derived growth factor), активують транскрипційний фактор STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), залучений в мітогенну сигнальну трансдукцію [4].

Резистентність до апоптозу синовіальних фібробластів тісно пов'язана з прогресивною деструкцією суглобового хряща. Ключовим медіатором всіх форм кісткових ускладнень при РА є остеокласти. Фактор диференціювання остеокластів, білок RANKL (receptor activator of NFκB ligand), відомий як ліганд остеопротегерину, є фактором ерозії кістки при РА. Активовані синовіальні Т-клітини експресують як мембранозв'язані, так і розчинні форми цього білка. У ревматоїдній синовії джерелом RANKL служать також фібробласти. Крім того, TNF-α і IL-1β стимулюють продукцію IL-6 і RANKL стромальними клітинами і остеобластами. У присутності пермісивного рівня RANKL TNF-α безпосередньо стимулює диференціювання макрофагальних і мієлоїдних клітин-попередників в остеокласти [5].

Вітчизняними і зарубіжними авторами в проспективному оглядовому дослідженні було показано, що ураження нирок при РА мають близько половини пацієнтів. Також автори роблять висновок про те, що необхідне регулярне дослідження функції нирок навіть при нормальному рівні креатиніну, а також – дослідження сечового осаду. Було показано, що в клінічній практиці недооцінюється необхідність корекції дози базисних препаратів – половина пацієнтів в дослідженні отримувала не відповідну дозу метотрексату. У хворих із ураженням нирок при високому ризику токсичності препарату доза повинна призначатися з урахуванням функції нирок [6].

Ранньою ознакою ураження нирок є мікроальбумінурія (МАУ), добре вивчена у хворих на цукровий діабет і розглянута в якості діагностичного критерію початкової діабетичної нефропатії, а також при серцево-судинній патології [7].

М.О. Тяпкіною на групі з 83 пацієнтів, було показано, що у хворих із РА концентрація в сечі альбуміну вище, ніж у здорових осіб. При цьому підвищення сечової екскреції альбуміну взаємопов'язане з факторами ризику кардіоваскулярних катаст-

роф, які вважаються традиційними (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), а також із новими факторами ризику (швидкість пульсової хвилі в аорті, товщина intima media сонних артерій) і особливостями перебігу РА (кратність прийому нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)) [8].

Згідно з дослідженням М. М. Батюшіна і Е. А. Виставкіної, серед хворих РА поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) становить 36% і проявляється зниженням швидкості клубочкової фільтрації – менше 90 мл / хв / 1,73 м² – в 31% випадків, а також визначаються МАУ – в 24%, протеїнурію (ПУ) – в 11%, гіперкреатинемія і підвищення сечовини і сечової кислоти крові у 7% хворих, а також лейкоцитурія, зниження концентраційної функції нирок. При цьому у хворих РА розвиток ХНН і ступінь вираженості її проявів визначаються тривалістю і активністю основного захворювання, віком, наявністю артеріальної гіпертензії, дисліпідемією та підвищенням рівня глюкози крові [9].

При РА трудовий прогноз безпосередньо пов'язаний з клінічними особливостями захворювання і ефективністю проведеної терапії. За відсутності лікування протягом 5 років близько 50%, а через 10-15 років майже 90% пацієнтів із РА стають інвалідами [10]. Ранні стадії РА є критичними щодо структурних змін в суглобах. Встановлено, що кісткові ерозії розвиваються в перші 6 місяців захворювання приблизно у 40% пацієнтів і більш ніж у 70% пацієнтів в перші два роки від початку симптомів. При ранньому РА (rРА) факторами ризику несприятливого трудового прогнозу є: стійкий поліартрит, висока активність, серопозитивність, виражені функціональні порушення, поява ерозій протягом першого року хвороби, системні прояви, занадто молодий або похилий вік дебюту РА, погані соціально-економічні умови життя. Прогноз при РА настільки ж несприятливий, як при цукровому діабеті 1 типу, лімфогранулематозі 4 ступеня, одночасному ураженні 3 коронарних артерій [11].

Отже, ранній ревматоїдний артрит являє собою актуальну проблему сучасної ревматології, а верифікація діагнозу rРА на ранніх стадіях дозволяє своєчасно призначити адекватну терапію, включаючи базові засоби патогенетичної спрямованості, що значно змінює характер перебігу захворювання, знижує темпи рентгенологічного прогресу хвороби, істотно покращує прогноз захворювання і, в кінцевому підсумку, сприяє досягненню клініко-лабораторно ремісії.

Дослідження, присвячені вивченню патології нирок у хворих із rРА, в яких відображається вплив клінічних, лабораторних та інструментальних даних, а також супутньої терапії артриту на формування ниркової дисфункції нечисленні або суперечливі,

що визначило актуальність подальшого вивчення даної проблеми. Також, представлені дані літератури свідчать про актуальність розробки алгоритму ранньої діагностики РА, визначення чинників ризику для його прогресування і вибір адекватних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, що застосовуються в якості перших базисних засобів для його лікування.

Мета дослідження: вивчити прогностичне значення надлишкової експресії інтерлейкіну-6 у формуванні нефропатії та оцінити адекватність нефропротективної терапії в дебюті ревматоїдного артриту.

Матеріал та методи дослідження. У дане дослідження були включені 35 хворих у віці старше 18 років, з раннім РА (тривалістю симптомів захворювання не більше 12 місяців). Вік пацієнтів в середньому склав $50,71 \pm 2,25$ років (від 18 до 76 років), 80% жінок, середня тривалість захворювання на момент первинного дослідження склала $9,21 \pm 0,43$ місяці. Супутньої патології, потенційно здатної вплинути на досліджувані параметри (включаючи артеріальну гіпертензію), не було. Більшість хворих мали серопозитивний варіант захворювання (за ревматоїдним фактором, або за АС-РА), клінічна активність процесу відповідно до категоризації індексу DAS28 відносилася до «високої» активності, з помірним порушенням функціонального статусу за даними опитувальника HAQ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

На момент включення 24 пацієнта в якості терапії регулярно отримували нестероїдні протизапальні препарати, інші пацієнти отримували глюкокортикоїди (ГК).

Всі пацієнти були розділені на 2 підгрупи: 1 – отримувала МТХ (23 людини), 2 – тоцилізумаб (ТЦЗ) («Ф. Хоффман-ля Рош Лтд», Швейцарія, «Актемра») (12 осіб) – гуманізовані моноклональні антитіла (IgG1), що володіють здатністю зв'язуватися з мембранною і розчинною (р) формами ІЛ-6, блокуючи передачу внутрішньоклітинного активаційного сигналу ІЛ-6, що призводить до пригнічення залежних від останнього імунозапальних реакцій. У разі недостатньої ефективності, пацієнт виводився з дослідження, його дані не враховувалися.

Всім хворим 2 підгрупи проводилося по 12 інфузій тоцилізумабу в дозі 8 мг/кг внутрішньовенно

з інтервалом в місяць на фоні базисної терапії, НПЗЗ та ГК. Клінічні та лабораторні показники аналізувалися безпосередньо перед початком терапії і після закінчення лікування (52 тижні). Для оцінки ефективності терапії ТЦЗ використовували критерії EULAR [12].

Всім пацієнтам проводилися традиційний загальноклінічний (включаючи лейкоцитарну формулу і ШОЕ) і біохімічний аналізи крові, визначався гострофазовий реактант (С-реактивний протеїн (СРП)).

Визначали рівень ІЛ-6 (ІЛ-6 Systems, Minneapolis, MN, USA). Рівень екскреції альбуміну і β 2-мікроглобуліну з сечею досліджували імуноферментним методом, використовуючи набори фірми ORGenTec GmbH, (Німеччина) згідно з інструкцією. Виразність альбумінурії реєстрували з урахуванням статі за шкалою: норма: <17 мг/г креатиніну для чоловіків; <25 мг/г креатиніну для жінок; мікроальбумінурія: 17-250 мг/г креатиніну для чоловіків; 25-355 мг/г креатиніну для жінок; протеїнурія: > 250 мг/г креатиніну для чоловіків; > 355 мг/г креатиніну для жінок.

Також розраховували співвідношення альбумін-креатинін (Microalb/Creat, A/K) ранкової порції сечі та індекс клубочкової проникності (ІКП), що відображає середню концентрацію альбуміну в клубочковому ультрафільтраті, за формулою: $ІКП = P \cdot \sqrt{ШКФ}$, де P – концентрація альбуміну, що екскретується з сечею (мг/л); V – хвилинний діурез (мл/хв). Концентрацію креатиніну в сироватці крові та сечі визначали уніфікованим методом з використанням кольорової реакції Jaffe (метод Popper). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Cockcroft-Gault.

В якості контрольної групи обстежили 20 практично здорових осіб із близькими гендерними характеристиками та віком з основною групою ($48,33 \pm 2,74$, 15 жінок).

Дані представляли у вигляді: середнє значення \pm стандартна помилка середньої величини. Для перевірки гіпотези про нормальність розподілу варіант, виражених у кількісній шкалі, застосовували критерій Shapiro-Wilk. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу змінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках параметричні методи (U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних вибірок). Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості з поправкою Йейтса. Оцінку достовірності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції та ступенів свободи).

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Актуальність розробки і клінічного застосування індивідуальної моделі для об'єктивної кількісної оцінки ризику формування ниркової дисфункції при рРА пов'язана з необхідністю визначення ролі змін рівня експресії ІЛ-6 в прогнозі розвитку порушення функціонального стану нирок і для своєчасної нефропротекції.

У доступних наукових джерелах часто використовуються різні математичні методи прогнозування, однак не враховуються деякі інформаційні та об'єктивні дані цитокінового статусу, як потенційних предикторів розвитку ренальної дисфункції. У зв'язку з цим, для розробки прогностичної моделі та раціоналізації ренопротективної стратегії лікування при рРА застосували логістичний регресійний аналіз з оцінкою якості прогнозу розрахованого рівняння.

В якості кінцевої точки аналізували наявність надлишкової екскреції мікроальбуміну з сечею, традиційного маркера нефропатії, при паралельній гіпер-бета-мікроглобулінурії. Далі виконаний аналіз залежності дихотомічної змінної (наявність або відсутність кумулятивного для кінцевої точки) від автономного регресору, котрий розглядали як рівень ІЛ-6, як потенційного предиктора, що асоціювався з ризиком формування нефропатії.

Розраховувались показники оцінки універсальних критеріїв якості отриманої моделі та значення об'єднаних тестів ($\chi^2=22,814$, при рівні значущості $p < 0,001$), що свідчило про коректність і адекватність побудованої моделі логістичної регресії.

Згідно зведеної таблиці адекватності прогнозу згідно з отриманою моделлю, якість наближення регресійної моделі досить для побудови достовірного прогнозу, причому отримана модель описує близько 70% всієї дисперсії ознаки. Мірою функції подібності служить від'ємне значення подвоєного логарифму цієї функції $-2 \log(2LL)$, яке склало 19,065. Показники R^2 Кокса і Снелла (0,479), Нейджелкерка (0,686) є ознаками визначеності (псевдокоєфіцієнти детермінації, отримані на основі відно-

шення функції правдоподібності моделей тільки з константою і з усіма коефіцієнтами), вказуючи на ту частину дисперсії, яку можна визначити за допомогою логістичної регресії. Міра визначеності за Коксом і Снеллом має той недолік, що значення, рівне 1, є теоретично недосяжним. Цей недолік усунуто завдяки модифікації даного способу за методом Нейджелкерка. Після фінального кроку отримана досить адекватна модель категоріальної регресії: критерій χ^2 22,8 ($p < 0,001$), коефіцієнт детермінації Нейджелкерка 69% (цей % мінливості залежної величини можна пояснити за допомогою запропонованого аргументу – в нашому випадку ІЛ-6).

Результати логістичної регресії та її коефіцієнти для оцінки прогностичної значимості ІЛ-6 щодо формування ренальної дисфункції у пацієнтів з РА представлені в **таблиці 1**.

Персональна ймовірність виникнення ренальної дисфункції розраховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

де p – відсоткова ймовірність наявності нефропатії; $z = -15,625 + 0,045 \times \text{ІЛ-6}$.

Слід зазначити, що чутливість запропонованого методу склала близько 83%, що є досить високим показником і свідчить про можливість клінічної апробації отриманої математичної моделі для якісного прогнозу ризику ренальної дисфункції при РА.

Отримані дані дозволяють розглядати ІЛ-6 не тільки як субклінічний предиктор порушення функціонального статусу нирок, але і як потенційний маркер для оцінки нефропротективного ефекту проведеної терапії у хворих із рРА.

На тлі проведеної терапії «Актемра» позитивний клінічний ефект спостерігався у всіх пацієнтів. Він проявлявся виразною редукцією суглобового синдрому. Пацієнти відзначали зменшення часу ранкової скутості, інтенсивності больового синдрому, зниження кількості болючих і припухлих суглобів, а також збільшення обсягу рухів в них (що було підтверджено також при об'єктивному огляді). Зменшення потреби в НПЗЗ стало одним з важливих параметрів при оцінці ефективності лікування, а використання індексу DAS28 в динаміці дозволило об'єктивізувати отримані результати.

Таблиця 1 – Результати логістичної регресії для оцінки прогностичної значимості ІЛ-6 щодо формування ренальної дисфункції у пацієнтів з РА

Предиктор	B	Стандартна помилка	Статистика W Вальда	Ступені свободи, df	Рівень p	Exp (B)	95% довірчий інтервал для EXP(B)	
ІЛ-6	0,045	0,015	9,18	1	0,002	1,046	1,016	1,075
Константа	-15,625	5,011	9,723	1	0,001	<0,001		

До початку терапії ТЦЗ ремісія за DAS 28 (<2,6) була досягнута у 9 пацієнтів (75%) і SDAI ($\leq 3,3$) – у 5 (41,7%). Також відзначалося зниження СРБ до нормальних величин вже після 3 ін'єкції та до кінця терапії, а у 2 пацієнтів спостерігалася сероконверсія (АЦЦП-негативні результати, антитіла до циклічного цитрулінвмісного пептиду). При цьому небажані явища на тлі проведеної терапії не було виявлено.

Слід зазначити прогнозоване зниження рівня ІЛ-6 на 28,24% ($p < 0,05$) порівняно з базовими величинами. Крім цього, терапія препаратом «Актемра», крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїнів з сечею склала 22,17% і 31,92% для мікроальбуміна і $\beta 2$ -мікроглобуліна відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалася статистично значуще підвищення резервної фільтраційної функції нирок (приріст фільтраційного ниркового резерву склав 28,16%, $p < 0,01$) без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендогенного креатиніну. Також відзначено регрес порозності гломерулярного фільтра (індекс клубочкової проникності знизився майже на 1/5 від початкових величин). Зазначені зміни свідчать про достовірний ренопротективний ефект (при практично не зміненому рівні тубулярної реабсорбції, відносної щільності сечі та величини азотистих продуктів обміну).

Важливо відзначити зниження не тільки середніх величин рівня альбумінурії, але і кількість осіб з діагностованою МАУ ($\chi^2 = 4,33$ при $p < 0,05$). Причому найбільш виражений клінічний нефропротективний ефект, згідно проведеного коваріаційного аналізу, спостерігався у осіб із найбільшим зниженням ІЛ-6 у порівнянні із початковими значеннями. Зазначений нефропротективний ефект, ймовірно, обумовлений пригніченням гіперпродукції ІЛ-6 і, як наслідок, зменшення процесів фіброзу інтерстиціальної тканини нирок за рахунок зниження активності системної інфламаторної відповіді із блокуванням медіаторів пошкодження, які також мають безпосередній агресивний вплив на ниркову тканину. Також можливе поліпшення ренальної гемодинаміки за рахунок зменшення активності атеросклеротичних процесів, позитивних змін у судинно-тромбоцитарному та коагуляційному гемостазі.

Обговорення отриманих результатів. Відомо, що РА є гетерогенним захворюванням, в основі патогенезу якого лежить складне поєднання генетично обумовлених і придбаних дефектів нормальних регуляторних механізмів, що обмежують патологічну активацію імунної системи у відповідь на потенційні патогенні, а нерідко і фізіологічні стиму-

ли. Різноманіття імунopatогенетичних механізмів обумовлює широкий діапазон клінічних, патологічних та імунологічних проявів, при поєднанні яких формується РА як клініко-імунологічний синдром. Незважаючи на багаточисельні дослідження, РА, як і раніше, залишається захворюванням із невідомою етіологією. Існують серйозні підстави припускати, що навіть якщо вдасться довести роль будь-якого інфекційного агента в розвитку певних форм РА, його елімінація за допомогою вакцинації, антибактеріальних або протівірусних препаратів навряд чи допоможе «вилікувати» захворювання, тому що потенціальний етіологічний агент найімовірніше приймає опосередковану участь в патогенезі захворювання, наприклад, шляхом активації імунopatологічного процесу, за рахунок «молекулярної» мімікрії або інших, поки що невідомих механізмів. Передбачається, що ранній етап в імунopatогенезі РА визначається не специфічним імунним розпізнаванням «артритогенного» агента, а пов'язаний із неспецифічною запальною реакцією, яка індукована різними стимулами. Надалі в результаті «рекрутування» імунних клітин в порожнині суглоба відбувається формування ектопічного лімфоїдного органу, клітини якого запускають синтез аутоантитіл до компонентів синовіальної оболонки. Провідним механізмом персистуючого запалення при РА є пригнічення апоптозу клітин запалення. В результаті вивільняється за допомогою фібробластів інтерферон- β (ІФН- β), котрий стимулює виживання Т-клітин шляхом підвищення рівня антиапоптотичного мітохондріального протеїну Bcl-XL [13]. Існують також інші фібробласт-асоційовані механізми, що сприяють виживанню Т-клітин при РА. У зв'язку із формуванням концепції рРА увагу дослідників приваблюють характерні особливості РА на ранніх стадіях, які можуть допомогти в ідентифікації мішеней для нових лікарських препаратів патогенетичної спрямованості та максимально швидко і ефективно вплинути на результат хвороби. Проте, в ході порівняльного дослідження стану синовіальної оболонки при ранній і розгорнутій стадії РА, що включає вивчення експресії ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-6, а також інфільтрації синовіальної оболонки CD4+, CD8+ Т-лімфоцитами, CD22+ В-лімфоцитами, CD38+ плазматичними клітинами, опасистими клітинами, макрофагами і фібробластами, відмінностей отримано не було [14]. Аналогічні результати були отримані і при дослідженні цитокінового спектру при рРА порівняно з розгорнутою стадією. Експресія ІФН- γ , ІЛ-10 та ІЛ-12 mRNA в моноклеарних клітинах синовіальної рідини не відрізнялася у пацієнтів із рРА і розгорнутим РА. Водночас при вивченні ролі цитокінів в патогенезі рРА встановлено, що такі цитокіни, як

фактор росту фібробластів або епідермальний фактор росту, можуть забезпечувати експансію стромальної тканини, що сприяє персистенції запалення і призводить до деструкції суглобів. Інша група цитокінів, такі як IL-2, IL-15, G-CSF, GM-CSF, можуть пригнічувати апоптоз лейкоцитів, що, в свою чергу, викликає ушкодження тканин, характерне для рРА. Серед нових маркерів рРА найбільшу увагу привертають цитокіни, які продукуються активованими В-клітинами, APRIL (TNFSF 13a) – ліганд, що індукує проліферацію, і BAFF (TNFSF 13b) – фактор, який активує В-клітини. Виявлений сильний позитивний взаємозв'язок між інфільтрацією синовіальної оболонки плазматичними клітинами і рівнем APRIL в синовіальній рідині пацієнтів із РА. BAFF, як і APRIL, є фундаментальним В-клітинним фактором виживання. При рРА відзначається підвищення сироваткового рівня BAFF порівняно з розгорнутим РА. Не менш важливим механізмом в патогенезі рРА є залучення Toll-like рецепторів – інтегрального компонента вродженого імунітету. Toll-like рецептори були описані як сімейство розпізнавальних рецепторів, здатних розрізняти антигени мікробного походження і власні антигени [11]. Було показано, що імунні комплекси, що містять хроматин, активують В-клітини через ліганд Toll-like рецептора Toll-like receptor ligand (TLR) 9. Імунні комплекси ініціюють синтез ревматоїдного фактору (РФ) шляхом взаємодії В-клітинного рецептора і TLR9. Провідну роль в імуннопатогенезі РА грають В-лімфоцити, що продукують аутоантитіла, перш за все, РФ і АЦЦП, що забезпечують відкладення імунних комплексів в суглобах. Ці клітини також є одними з провідних антиген-презентуючих факторів і забезпечують активацію Т-лімфоцитів шляхом експресії молекул ко-стимуляції. В-лімфоцити продукують хемокіни, які стимулюють інфільтрацію лейкоцитів синовіальної оболонки, формування ектопічних лімфоїдних структур, ангіогенез і синовіальну гіперплазію. Проте участь В-лімфоцитів в ранній стадії РА залишається недостатньо вивченою. Цікавим є виявлене достовірне зниження рге-switch В-клітин пам'яті (IgD+ CD27+) в периферійній крові пацієнтів із дуже раннім артритом (із тривалістю хвороби менше 6 тижнів) порівняно з контролем [15]. Ймовірно, даний феномен пов'язаний з міграцією субпопуляцій В-лімфоцитів в синовіальну оболонку, яка забезпечує розвиток синовіїту. Таким чином, на сьогоднішній день не встановлено істотних відмінностей між імуннопатогенетичними подіями на ранніх і більш пізніх стадіях РА, проте триває пошук біологічних маркерів ранніх стадій РА, які є потенційними мішенями для високоефективної патогенетичної терапії.

При проведенні скринінгу у 84,7% пацієнтів із РА встановлено наявність хронічної хвороби нирок, що значно перевищує частоту виявлення ХХН в загальній популяції. За даними скринінгового дослідження основну частину хворих із ХХН (44,5%) становили пацієнти, які мають тільки зміни в аналізах сечі (зниження питомої ваги, протеїнурія, підвищення вмісту клітинних елементів крові в сечі) при збереженій ШКФ. Найбільш часто (59,2%) у хворих із РА, що мають ХХН, виявлялася 2-я стадія ниркового захворювання. Зниження ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м² виявлено у 61 (20,3%) пацієнта з РА і патологією нирок, що зустрічається частіше, ніж в загальній популяції. Виявлений взаємозв'язок між ШКФ і клінічною стадією РА, активністю захворювання, функціональним класом, наявністю супутньої патології нирок і захворювань серцево-судинної системи [16].

Підвищення сечової екскреції альбуміну у пацієнтів із РА без супутніх захворювань нирок виявлено у 76% пацієнтів, що значно перевершує загальнопопуляційний рівень. Ураження тубулоінтерстицію зафіксовано у 82% пацієнтів цієї групи. Підвищення маркерів канальцевої дисфункції випереджає підвищення рівня традиційного маркера клубочкового пошкодження – сечової екскреції альбуміну. У міру прогресування патологічного процесу наростання клубочкової та канальцевої дисфункції проходить паралельно. Підвищення вмісту альбуміну, альфа-1-мікроглобуліну сечі зазначалося при відсутності змін в рутинних аналізах сечі. Зниження питомої ваги випереджало інші зміни в загальному аналізі сечі [17].

Група авторів [18] виявила у 20 (45,5%) із 44 пацієнтів у віці від 3 до 17 років системну форму ювенільного ревматоїдного артриту, у 24 (54,5%) – суглобову. У 26 (59,1%) хворих змін в аналізах сечі не встановлено, у 18 (40,9%) – діагностовано протеїнурія. У всіх 44 хворих виявлено підвищення концентрації білка-попередника амілоїду SAA в крові. Встановлено, що концентрація IL-1 β (91,2 \pm 18,1 пг / мл) та IL-6 (80,4 \pm 18,6 пг / мл) в крові у хворих з системною формою захворювання достовірно вище ($p < 0, 05$), ніж у дітей з суглобовою формою (41,4 \pm 10,6 і 29,8 \pm 5,6 пг / мл відповідно). При системній формі встановлено достовірно більш високий рівень IL-1 β (124,7 \pm 23,6 пг / мл) та IL-6 (102,4 \pm 27,8 пг / мл) в крові у пацієнтів, що мають протеїнурію, на відміну від хворих без такої (38,4 \pm 16,0 і 43,2 \pm 15,2 пг / мл відповідно). Отже, авторами у групі дітей з ювенільним ревматоїдним артритом встановлена помірна позитивна кореляція між концентрацією в крові білка SAA і IL-6.

Дослідження AMBITION, перші результати якого були представлені на Конгресі Європейської ліги

боротьби з ревматизмом (EULAR) в червні 2008 р, було зроблено для оцінки ефективності та безпеки препарату «Актемра» (в дозі 8 мг/кг) порівняно з метотрексатом у пацієнтів з активним РА. Дослідження показало, що при лікуванні препаратом «Актемра» значно більше пацієнтів досягли критеріїв ефективності ACR 20 після 24 тижнів лікування, ніж при використанні метотрексату (70% проти 53%). Інші біологічні препарати не демонструють переваг порівняно з метотрексатом для цього важливого клінічного параметру. Крім того, при лікуванні препаратом «Актемра» в режимі монотерапії ремісія досягалася приблизно в 3 рази частіше (34% проти 12% випадків) [19].

Дані досліджень AMBITION і RADIATE корелюють з результатами попередніх досліджень, в яких приблизно у 1/3 пацієнтів досягалася ремісія незалежно від тривалості захворювання або попередньої терапії. Більше 4000 пацієнтів з РА з 41 країни, в тому числі з США та Європи були включені в програму клінічних досліджень по препараті «Актемра» – одну з найбільших програм клінічних досліджень III фази, що проводилися для вивчення біологічних препаратів [20].

У даному клінічному дослідженні терапія препаратом «Актемра» (інгібітор ІЛ-6) у пацієнтів крім достовірного клінічного ефекту, має високий ренопротективний потенціал, що проявився зменшенням екскреції мікропротеїну з сечею і регресом порозності гломерулярного фільтра зі статистично значущим підвищенням резервної фільтраційної функції нирок без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну.

Висновки

1. Методом логістичної регресії досліджено залежність дихотомічної змінної (наявність або відсут-

ність порушення функціонального статусу нирок) від автономного регресора, котрий розглядали як рівень ІЛ-6, як потенційний предиктор, що асоціювався з ризиком формування нефропатії.

2. Побудовано рівняння розрахунку персональної ймовірності наявності субклінічної ренальної дисфункції, що розраховується за формулою $p = 1/1 + e^{-z}$, де $z = 15,625 + 0,045 \times \text{ІЛ-6}$ (чутливість запропонованого методу склала близько 83%, що є досить високим показником і вказує на можливість клінічної апробації отриманої математичної моделі для якісного прогнозу ризику формування нефропатії при РА).
3. Терапія препаратом «Актемра», крім достовірного клінічного ефекту, характеризувалася високою нефропротективною активністю. Так, зменшення екскреції мікропротеїна з сечею склало 22,17% і 31,92% для мікроальбуміна і β_2 -мікроглобуліна, відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). При цьому спостерігалася статистично значуще підвищення резервної фільтраційної функції нирок (приріст фільтраційного ниркового резерву склав 28,16%, $p < 0,01$) без зниження вихідного рівня гломерулярної фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніна. Також відзначено регрес порозності гломерулярного фільтра (індекс клубочкової проникності знизився майже на 1/5 від початкових величин).
4. Отримані дані дозволяють розглядати ІЛ-6 не тільки як субклінічний предиктор порушення функціонального статусу нирок, але і як потенційний маркер для оцінки нефропротективного ефекту проведеної терапії у хворих з рРА.

Перспективами подальших досліджень стане оцінка динаміки маркерів нефропатії та показників кістково-хрящової деструкції в залежності від досягнення ремісії за індексом CDAI до закінчення лікування.

References

1. Mota LM, Laurindo IM, Santos Neto LL. Early rheumatoid arthritis: concept. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56: 227-9. doi: 10.1590/S0104-42302010000200024
2. Escalas C, Dalichampt M, Combe B, Fautrel B, Guillemin F, Durieux P, et al. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcomes: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(11): 1803-8. PMID: 22563026. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200761
3. Verhoeven MMA, Welsing PMJ, Bijlsma JWJ, van Laar JM, Lafeber FPJG, Tekstra J, et al. Effectiveness of Remission Induction Strategies for Early Rheumatoid Arthritis: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Apr 23; 21(6): 24. doi: 10.1007/s11926-019-0821-1
4. Huang Y, Zheng S, Wang R, Tang C, Zhu J, Li J. CCL5 and related genes might be the potential diagnostic biomarkers for the therapeutic strategies of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Apr 22. PMID: 31011897. doi: 10.1007/s10067-019-04533-1
5. Liu X, Zhu Y, Zheng W, Qian T, Wang H, Hou X. Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019 Dec; 47(1): 1628-34. PMID: 31010320. doi: 10.1080/21691401.2019.1573177
6. Shostak HA, Muradyants AA. Ranniy revmatoidnyy artrit: algoritmy diagnostika i lecheniya [Early rheumatoid arthritis: diagnostic and treatment algorithms]. *Farmateka.* 2011; 11: 61-6. [Russian]
7. Sorokin EV. Serdechno-sosudistye zabolevaniya, mikroalbuminuriya i statiny: ozhidaetsya li novyy proryv? [Cardiovascular diseases, microalbuminuria and statins: is a new breakthrough expected?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 18(22): 1327-31. [Russian]

8. Tyapkina MA. Vzaimosvyaz albuminurii i kardiovaskulyarnogo riska u bolnykh s revmatoidnym artritom [The relationship of albuminuria and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis]. *Byulleten meditsinskikh Internet-konferentsiy*. 2013; 3(3): 514. [Russian]
9. Batyushin MM, Vystavkina EA. Klinicheskie proyavleniya i faktory riska porazheniya pochek pri revmatoidnom artrite [Clinical manifestations and risk factors for kidney damage in rheumatoid arthritis]. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012; 5: 249-52. [Russian]
10. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Cost effectiveness analysis of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. A systemic review literature. *Int J Rheumatol*. 2011; 22: 845-9. PMID: 22162693. PMCID: PMC3228304. DOI: 10.1155/2011/845496
11. Moura RA, Cascão R, Perpétuo I, Canhão H, Vieira-Sousa E, Mourão AF, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology*. 2011; 50(2): 278-82. PMID: 21047805. DOI: 10.1093/rheumatology/keq338
12. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum*. 2003; 49: 214-24. doi: 10.1002/art.11407
13. Reneses, S, Pestana L, Garcia A. Comparison of the 1987 ACR criteria and the 2010 ACR/EULAR criteria in an inception cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3): 417-20. PMID: 22704895
14. Tian S, Yan Y, Qi X, Li X, Li Z. Treatment of Type II Collagen-Induced Rat Rheumatoid Arthritis Model by Interleukin 10 (IL10)-Mesenchymal Stem Cells (BMSCs). *Med Sci Monit*. 2019 Apr 21; 25: 2923-34. PMID: 31005957. PMCID: PMC6489530. doi: 10.12659/MSM.911184
15. Moura RA, Weinmann P, Pereira PA, Caetano-Lopes J, Canhão H, Sousa E, et al. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients. *Rheumatology*. 2010; 49(6): 1082-92. PMID: 20211867. DOI: 10.1093/rheumatology/keq029
16. McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Thorneau TM, Roger VL, Matteson EL, et al. Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 May; 40(5): 605-10. PMID: 23418388. PMCID: PMC3895921. doi: 10.3899/jrheum.120941
17. Poppelaars PB, van Tuyl LHD, Boers M. Normal mortality of the COBRA early rheumatoid arthritis trial cohort after 23 years of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2019 May; 78(5): 586-9. PMID: 30808623. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214618
18. Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, Dementeva EA, Gurina OP. Diagnosticheskoe znachenie kontsentratsii tsitokinov IL-1 β , IL-6, TNF- α i belka-predshestvennika amiloida SAA v krovi u patsientov s yuvenilnym revmatoidnym artritom [Diagnostic value of the concentration of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and amyloid precursor protein SAA in the blood of patients with juvenile rheumatoid arthritis]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 5: 85-91. [Russian]
19. Jones G. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Presented at EULAR, 13 June 2008.
20. Emery P. Tocilizumab significantly improves disease outcomes in patients with rheumatoid arthritis whose anti-TNF therapy failed: The RADIATE study. Presented at EULAR, 13 June 2008.

УДК 616.61-002:616.72-002.771]- 616.61-002.17

ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Прыткова А. В.

Резюме. Ревматоидный артрит – одно из самых тяжелых хронических заболеваний человека, которое характеризуется выраженным воспалением с пролиферацией синовиальной оболочки суставов, поражением внутренних органов и систем, многолетней персистирующей активностью воспаления и постепенным разрушением структуры суставов и периартикулярных тканей.

Цель исследования – изучить прогностическое значение избыточной экспрессии интерлейкина-6 в формировании нефропатии и оценить адекватность нефропротективной терапии в дебюте ревматоидного артрита.

В данное исследование были включены 35 больных в возрасте старше 18 лет с рРА. Возраст пациентов в среднем составил 50,71 \pm 2,25 года (от 18 до 76 лет), 80% женщин, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила 9,21 \pm 0,43 месяца.

Построено уравнение расчета персональной вероятности наличия субклинической ренальной дисфункции рассчитывается по формуле $p=1/1+e^{-z}$, де $z = 15,625 + 0,045 \times \text{ИЛ-6}$ (чувствительность предложенного метода составила около 83%, что является достаточно высоким показателем и указывает на возможность клинической апробации полученной математической модели для качественного прогноза риска формирования нефропатии при ревматоидном артрите).

Терапия препаратом «Актэтра», помимо достоверного клинического эффекта, характеризовалась высокой нефропротективной активностью. Так уменьшение экскреции микропротеинов с мочой составило 22,17% и 31,92% для микроальбумина и β 2-микроглобулина, соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом наблюдалось статистически значимое повышение резервной фильтрационной функции почек без снижения исходного уровня гломерулярной фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина. Также отмечен регресс порозности гломерулярного фильтра.

Полученные данные позволяют рассматривать ИЛ-6 не только как субклинический предиктор нарушения функционального статуса почек, но и как потенциальный маркер для оценки нефропротективного эффекта проводимой терапии у больных с рРА.

Ключевые слова: интерлейкин-6, микроальбуминурия, регрессия, ранний ревматоидный артрит.

UDC 616.61-002: 616.72-002.771] - 616.61-002.17

Interleukin-6 Dynamics as a Predictor of the Renal Dysfunction Formation and a Criterion of the Effectiveness of the Nephroprotective Strategy in Early Rheumatoid Arthritis

Prytkova A. V.

Abstract. Rheumatoid arthritis is one of the most severe chronic human diseases, characterized by pronounced inflammation with proliferation of the synovial membrane of the joints, damage of the internal organs and systems, long-term persistent inflammation activity and gradual destruction of the structure of the joints and periarticular tissues.

The purpose of the work was to study the prognostic significance of interleukin-6 over-expression in the formation of nephropathy and to evaluate the adequacy of nephroprotective therapy in the early rheumatoid arthritis.

Material and methods. This study included 35 patients aged over 18 with early rheumatoid arthritis. The average age of patients was 50.71 ± 2.25 (from 18 to 76 years), 80% of women, the average duration of the disease at the time of the initial study was 9.21 ± 0.43 months.

Results and discussion. The equation for calculating the personal probability of the presence of subclinical renal dysfunction was calculated by using the formula $p = 1/1 + e^{-z}$, where $z = 15.625 + 0.045 \text{ IL-6}$ (the sensitivity of the proposed method was about 83%, which is quite high and indicates clinical approbation of the obtained mathematical model for a qualitative prediction of the risk of nephropathy formation in rheumatoid arthritis).

The predicted IL-6 level decreased by 28.24% ($p < 0.05$) compared with the baseline values. Therapy with the drug "Actemra", in addition to a reliable clinical effect, was characterized by high nephroprotective activity. Thus, the decrease in microproteins excretion in the urine were 22.17% and 31.92% for microalbumin and β 2-microglobulin, respectively ($p < 0.05$ in all cases). At the same time, a statistically significant increase in the renal functional reserve was observed without a decrease in the initial level of glomerular filtration by endogenous creatinine clearance. We also noted a regression of the glomerular membrane porosity.

Increased urinary excretion of albumin in patients with rheumatoid arthritis without concomitant kidney disease was detected in 76% of patients, which far exceeded the general population. The tubulointerstitial involvement was documented in 82% of patients in this group. The increase in the markers of tubular dysfunction is ahead of the increase in the level of the traditional marker of glomerular damage - urinary albumin excretion. As the pathological process progresses, the growth of glomerular and tubular dysfunction runs in parallel.

Conclusions. The logistic regression method investigated the dependence of the dichotomous variable (presence or absence of violation of the functional status of the kidneys) from the autonomous regressor, which was considered to be a potential predictor associated with the risk of formation of nephropathy. The obtained data allows to consider IL-6 not only a subclinical predictor of renal function impairment, but also a potential marker for evaluating the nephroprotective effect of therapy in patients with early rheumatoid arthritis.

Keywords: interleukin-6, microalbuminuria, regression, early rheumatoid arthritis (eRA).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.03.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування