

ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные

Авдеева А.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 23.10.17



Авдеева А.С. – научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани. В основе хронического воспаления и суставной деструкции при РА лежит массивная инфильтрация синовиальной оболочки иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, плазматическими и дендритными клетками, В-лимфоцитами, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, представленными в основном эффекторными Т-клетками (T_{эфф}).

С-Х-С-хемокин 10 (CXCL10) первоначально был идентифицирован как хемокин, секретируемый несколькими типами клеток: макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на продукцию интерферона γ (ИФН γ). Также он известен как ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10). Недавно было обнаружено, что уровень CXCL10 повышен в сыворотке и ткани суставов у лабораторных животных с коллаген-индуцированным артритом. При РА было продемонстрировано повышение уровня IP-10 в сыворотке, синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов по сравнению с больными остеоартритом или здоровыми донорами как при ранней, так и при развернутой стадии 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. IP-10 может являться маркером более тяжелого течения заболевания и использоваться для оценки риска развития псориатического артрита у пациентов с псориазом; его прогностическое значение у пациентов с вероятным РА требует дальнейшего уточнения. Повышенный уровень IP-10 может ассоциироваться с развитием интерстициального поражения легких у пациентов с РА и выявляться у больных на ранней стадии заболевания с бессимптомным течением. Таким образом, 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 хемокины; ИФН γ -индуцируемый белок 10; эффективность терапии; биомаркеры.

Для ссылки: Авдеева А.С. ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):655-661.

IFN- γ -INDUCED PROTEIN 10 (IP-10) IN RHEUMATOID ARTHRITIS: LITERATURE REVIEW AND THE AUTHORS' OWN DATA Avdeeva A.S.

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune inflammatory disease characterized by chronic inflammation of joint synovial membrane and progressive destruction of bone and cartilage. Massive synovial infiltration with immune and inflammatory cells, such as macrophages, monocytes, granulocytes, plasma cells and dendritic cells, B lymphocytes, CD4+ and CD8+ T lymphocytes, presented mainly by effector T cells (T_{eff}), underlies chronic inflammation and joint destruction in RA.

C-X-C-chemokine 10 (CXCL10) was originally identified as a chemokine secreted by several types of cells: macrophages, endothelial cells, and fibroblasts in response to the production of interferon- γ (IFN- γ). It is also known as IFN- γ -induced protein 10 (IP-10). It has been recently discovered that the level of CXCL10 is elevated in the serum and joint tissues of laboratory animals with collagen-induced arthritis. Patients with RA demonstrated higher serum, synovial fluid, and synovial tissue levels of IP-10 than those with osteoarthritis or healthy donors at both early and late stages of the disease. Peripheral blood IP-10, unlike acute-phase measures or indices of activity, may more accurately reflect remission status, which should be kept in mind while deciding for therapy optimization. IP-10 may be a marker for more severe

disease and can be used to assess the risk of psoriatic arthritis in patients with psoriasis; its prognostic value in patients with probable RA requires further clarification. Elevated IP-10 levels may be associated with the development of interstitial lung disease in patients with RA and identified in asymptomatic early-stage patients.

Thus, IP-10 may be a useful and promising prognostic marker in RA, the significance of which requires further investigation.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease activity; C-X-C chemokines; IFN- γ -induced protein 10; effectiveness of therapy; biomarkers.

For reference: Avdeeva AS. IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-661 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-655-661>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани [1, 2]. В основе хронического воспаления и суставной деструкции при РА лежит массивная инфильтрация синовиальной оболочки иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, плазматическими и дендритными клетками, В-лимфоцитами, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, представленными в основном эффекторными Т-клетками (Т_{эфф}). Накопление в суставе активированных клеток иммунной системы приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [3, 4].

С-Х-С хемокин 10 (CXCL10), также известный как индуцированный интерфероном γ (ИФН γ) белок 10 (IP-10), первоначально был идентифицирован как хемокин, секретируемый несколькими типами клеток: макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами — в ответ на продукцию ИФН γ [5]. CXCL10 связывается с рецептором CXCR3, CXCR3b, высокоаффинными рецепторами на эпителиальных клетках и регулирует иммунные ответы путем рекрутирования лейкоцитов, включая Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (NK) и моноциты/макрофаги [5]. Помимо взаимодействия с CXCR3-рецептором, CXCL10 также может активировать и Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) [6]. 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 ИФН γ , а также ряд других провоспалительных цитокинов через 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» [7]. 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-го типа. IP-10 регулирует воспаление еще на нескольких уровнях: помимо опосредованного хемотаксиса, он индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз бета-клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток [7–10]. Другие провоспалительные эффекты данного хемокина включают индукцию синтеза ИЛ8 и CXCL5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86) [9, 10].

Повышение уровня IP-10 регистрируется при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, особенно у детей и пациентов с небольшой длительностью болезни [11–14], при аутоиммунном тиреоидите, причем повышенный уровень CXCL10 обнаруживается как в ткани железы, так и в сыворотке крови больных [15–17], при ряде ревматических заболеваний: РА [18], си-

стемной красной волчанке [19–24], системной склеродермии [25], криоглобулинемическом васкулите [26–29].

При ревматоидном воспалении CXCL10 в основном продуцируется макрофагами и фибробластоподобными синовиоцитами [30]. Необходимо отметить, что повышенная экспрессия CXCR3 в синовиальной ткани ассоциирована с инфильтрацией Т-лимфоцитов и высокой выработкой ИФН γ [30]. Экспрессия CXCR3 выявляется также на эндотелиальных и дендритных клетках [31]. Недавно было обнаружено, что уровень CXCL10 повышен в сыворотке и ткани суставов у лабораторных животных с коллаген-индуцированным артритом [32]. 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 остеоартритом [18, 33] или здоровыми донорами [18] как при ранней [34, 35], так и при развернутой [36] стадии заболевания. У пациентов с развернутым РА регистрировался более высокий уровень CXCL10, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL4 и CXCL8 в синовиальной жидкости по сравнению с сывороткой крови, причем эта разница для CXCL10 и CXCL8 составляла более 10 раз [33]. J.M. Panda и соавт. [37] проанализировали широкий спектр хемокинов в группе из 43 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. 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 С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Сходные данные о взаимосвязи уровня IP-10 с DAS28-СРБ были получены Т. Ichikawa и соавт. [38] в группе из 22 пациентов с развернутым РА. В работе W. Kuan и соавт. [39] уровень IP-10 доставлено снижался на фоне терапии в группе больных, ответивших на лечение (n=28), однако взаимосвязи между содержанием IP-10, индексами активности заболевания и острофазовыми показателями (СРБ и СОЭ) авторы не выявили.

Недавно были представлены данные о важной роли IP-10 для мониторинга активности заболевания. A. van Nooij и соавт. [40] сравнили уровни IP-10 в группе пациентов с активным РА (n=15) и больных, достигших безлекарственной 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 ста-

бильной. 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 об 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.

Важная роль IP-10 в развитии и поддержании воспаления при РА подтверждается разработкой и успешной попыткой применения анти-IP-10 моноклональных антител (МАТ) у пациентов с активным РА и отсутствием эффекта терапии метотрексатом (МТ) [41]. 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 нед терапии: число пациентов, достигших 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20), составило 54 и 17% соответственно (p<0,05); однако достоверных различий в числе пациентов, достигших ACR50 и ACR70, выявлено не было. Также в данной работе были получены данные о повышении экспрессии мРНК FoxP3 в группе пациентов, ответивших на терапию анти-IP-10 МАТ. Эти результаты позволяют предположить, что уменьшение выработки IP-10 приводит к восстановлению баланса T-регуляторных/T-эффекторных клеток ($T_{рег}/T_{эфф}$) у пациентов с РА, что было подтверждено на экспериментальных моделях. Установлено, что у мышей с дефицитом IP-10 регистрируется более высокий уровень $T_{рег}$ в периферическом кровотоке, что приводит к подавлению артрита [42]. Таким образом, влияние уровня IP-10 на гомеостаз $T_{рег}$ у пациентов с РА требует дальнейшего изучения.

Уровень IP-10 достоверно изменяется на фоне терапии различными классами лекарственных препаратов. Так, представляют интерес данные о влиянии тофацитиниба на уровень IP-10 при РА. D.L. Voyle и соавт. [43] оценили влияние тофацитиниба в комбинации с МТ на широкий спектр лабораторных показателей у 29 пациентов с РА. Через 4 нед терапии авторы выявили значительное снижение уровня IP-10, матриксных металлопротеиназ (ММП) 1 и 3; достоверного изменения уровней других биомаркеров не наблюдалось. Сходные данные о снижении уровня IP-10 также были продемонстрированы на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) этанерцептом и инфликсимабом [36, 38, 44].

В последнее время накапливаются данные о взаимосвязи продукции IP-10 с прогрессированием деструктивных изменений суставов при РА. Имеющиеся результаты показывают, что рецептор активированного ядерного фактора κ B-лиганд (RANKL) способствует экспрессии CXCL10 на предшественниках остеокластов, а также об опосредованной экспрессии RANKL на CD4+ T-лимфоцитами путем взаимодействия CXCL10 с G α i-субъединицей CXCR3 в синовиальной ткани. Таким образом, это перекрестное взаимодействие между CXCL10 и RANKL, а также с другими цитокинами, такими как ФНО α , может приводить к прогрессированию воспаления и деструктивных изменений суставов при РА [32]. Эти данные были подтверждены в ряде исследований на лабораторных жи-

вотных. Jong-No Lee и соавт. [45] продемонстрировали значительную экспрессию RANKL, ФНО α и интерлейкина 6 (ИЛ6) мРНК CD4+ лимфоцитами, выделенными от WT и Tlr4-/- линий мышей под влиянием IP-10.

Широко обсуждается вопрос о взаимосвязи гиперпродукции IP-10 с развитием интерстициального поражения легких (ИПЛ), ассоциированного с РА. ИПЛ — это наиболее распространенный вид поражения легких в рамках РА. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что на фоне снижения общей смертности среди пациентов с РА в группе больных с ИПЛ, ассоциированным с РА, уровень смертности остается высоким [46–50]. Благодаря внедрению в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения ИПЛ выявляется более чем у 40% пациентов с РА [51], причем в среднем только у 10% больных имеются клинические проявления болезни [52]. B.R. Gochuico и соавт. [53], проанализировав динамику рентгенологических изменений в группе из 21 пациента с субклиническими вариантами РА, ассоциированного с ИПЛ, выявили рентгенологическую прогрессию в течение 2 лет более чем у 50% пациентов. Сходные данные были получены J.K. Dawson и соавт. [54] в группе из 29 пациентов с ИЗЛ. В течение 24 мес наблюдения прогрессирование легочного поражения регистрировалось у 34% больных. Учитывая представленные данные, необходимы поиск маркеров и выявление факторов, влияющих на прогрессирование легочного поражения. Учитывая, что сама ИПЛ труднодоступна, необходимо использовать для изучения альтернативные биоматериалы и делать больший упор на молекулярные биомаркеры, имеющее тесную взаимосвязь с патогенезом заболевания, по сравнению с данными рентгенологического исследования. В ряде исследований было продемонстрировано повышение уровней хемокинов (CXCL9, CXCL10) в сыворотках пациентов с ИПЛ, что, по мнению авторов, характерно для ранних стадий заболевания [55]. Это мнение было подтверждено данными гистологических исследований, выявивших появление CXCR3+ лимфоцитов в легочной ткани на ранних стадиях заболевания [56]. J. Chen и соавт. [57] проанализировали уровень лабораторных биомаркеров в двух когортах пациентов (n=133 и n=86) с ИПЛ, ассоциированным с РА. Авторы выявили значительно более высокий уровень ММП7 и IP-10 среди пациентов с ИПЛ, по сравнению с больными без патологии легких. Данные логистического регрессионного анализа с корректировкой на пол, возраст, активность заболевания также подтвердили значимость ММП7 и IP-10 в качестве независимых маркеров развития ИПЛ. Таким образом, мониторинг уровня IP-10 имеет важное прогностическое значение для выявления группы пациентов, имеющих потенциально более высокий риск развития поражения легких или начальные бессимптомные стадии заболевания, что необходимо учитывать при планировании тактики ведения этой группы пациентов.

Интерес представляют данные F. Abji и соавт. [58], продемонстрировавшие роль IP-10 в прогнозировании развития псориатического артрита (ПсА) у пациентов с псориазом. В исследование было включено 620 пациентов с псориазом без признаков артрита. Больные ежегодно обследовались и распределялись на две группы: те, у кого развился ПсА, и больные без признаков артрита. У всех пациентов до включения в исследование проводилась оценка активности заболевания, величины кожного поражения, а также изучались лабораторные показатели с последую-

щим сравнительным анализом этих параметров в группах пациентов с развившимся ПсА (n=46) и без него (n=45). Авторы продемонстрировали исходно более высокий уровень IP-10 среди пациентов из группы ПсА, по сравнению с больными без артрита (493 [356; 984] и 371 [263; 578] пг/мл соответственно; p=0,005). Также была выявлена более высокая экспрессия мРНК CXCL10 в клетках синовиальной жидкости по сравнению с периферическим кровотоком у пациентов с ПсА, что указывает на важную роль IP-10 в развитии воспаления. По данным многопараметрического анализа, концентрация CXCL10 являлась независимым биомаркером перехода псориаза в ПсА, уровень данного показателя 100 мкг/мл приводил к 30% увеличению шансов развития ПсА у больных с псориазом [относительный риск (ОР)=1,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,5; p=0,004]. Клинические данные, а также уровень других лабораторных биомаркеров (острофазовых показателей) не позволяли прогнозировать развитие ПсА. Эти данные демонстрируют способность IP-10 независимо от клинических показателей прогнозировать риск развития ПсА у пациентов с псориазом.

Нами были получены сходные данные о важной роли IP-10 при РА [59–62]. Мы проанализировали уровень IP-10 в группе из 159 пациентов с РА, из которых с ранней стадией были 45 больных, из них 35 женщин, средний возраст – 53,5 [46; 59,5] года, длительность заболевания – 7,0 [4,0; 11,5] мес, DAS28=5,8 [4,9; 6,4], позитивных по ревматоидному фактору (РФ) – 91%, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду

(АЦЦП) – 96% и 114 – с развернутой стадией заболевания (93 женщины, средний возраст – 53,0 [42,0; 60,0] года, длительность заболевания – 60,0 [28,0; 08,0] мес, DAS28=5,9 [5,2; 6,7], РФ-позитивных – 82,5%, АЦЦП-позитивных – 83,3%). 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], 8764,25 [1195,1; 22 743,9] и 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 на фоне различных схем терапии как базисными противовоспалительными (МТ), так и генно-инженерными биологическими препаратами (адалимумабом, ритуксимабом, тоцилизумабом). Динамика уровня IP-10 оценивалась совместно с другими показателями цитокинового профиля.

На фоне монотерапии МТ к 12-й неделе лечения выявлено снижение уровней провоспалительных (ИЛ6, ИЛ17, ФНОα), противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13) цитокинов, хемокинов (IP-10) и факторов роста (FGF; p<0,05); к 24-й неделе – снижение уровней ИЛ6, ИЛ9, IP-10, PDGF-bb, а также повышение концентрации ИЛ10 (p<0,05; рис.1). При использовании комбинирован-

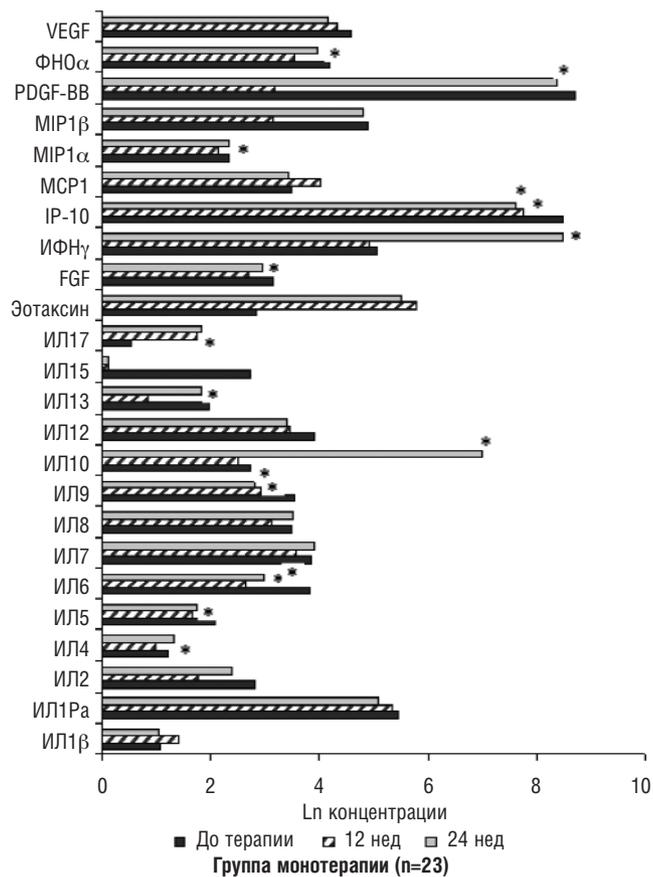


Рис. 1. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне монотерапии МТ. *p<0,05 по сравнению с исходным уровнем (на рис. 1–3)

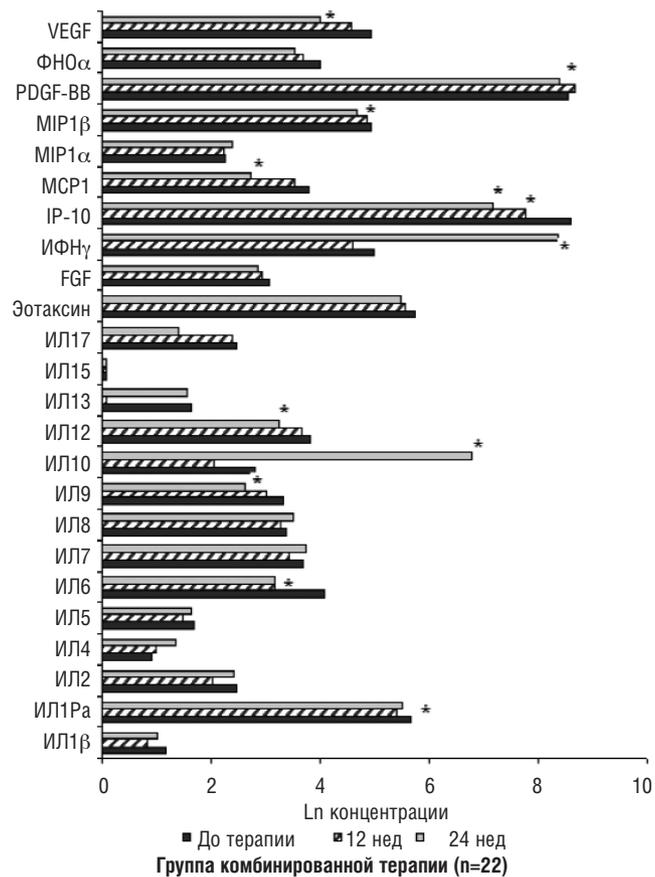


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне комбинированной терапии МТ и адалимумабом

ной терапии МТ+адалimumаб к 12-й неделе лечения выявлено снижение уровней ИЛ6, ИЛ1Ра, IP-10 ($p < 0,05$); к 24-й неделе лечения – снижение уровней провоспалительных (ИЛ12), противовоспалительных (ИЛ9) цитокинов, хемокинов (IP-10, MCP1, MIP1 β), факторов роста (VEGF), повышение уровня ИЛ10 ($p < 0,05$; рис. 2).

Применение ритуксимаба сопровождалось снижением уровня IP-10 лишь в группе пациентов, хорошо отвечающих на терапию (10 481,7 [4204,1; 13 748,4] 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 тоцилизумаба сопровождается быстрым и выраженным снижением уровня IP-10 уже через 2 нед после первой инфузии препарата, которое сохранялось на всем протяжении терапии, достигая нормальных значений к 24-й неделе лечения (24 148,2 [16 915,3; 32 123,6] пг/мл исходно и 1238,3 [865,8; 1717,4] пг/мл к 24-й неделе; $p < 0,05$).

Затем мы оценили различия в динамике показателей цитокинового профиля среди пациентов с ранним РА в зависимости от эффективности терапии МТ: среди «ответивших» на терапию через 12 нед выявлено достоверное снижение ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ13, IP-10, ФНО α , VEGF, в группе «не ответивших» уровень показателей цитокинового профиля достоверно не изменялся (рис. 3). Таким образом, отсутствие динамики показателей цитокинового профиля через 12 нед 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.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли IP-10 в патогенезе РА, развитии синовиального воспаления и прогрессировании суставной деструк-

ции. 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. Снижение уровня IP-10 на фоне терапии способствует восстановлению баланса $T_{рег}/T_{эфф}$, что также приводит к снижению выраженности воспаления.

IP-10 может являться маркером более тяжелого течения заболевания и использоваться для оценки риска развития ПсА у пациентов с псориазом, его прогностическое значение у пациентов с вероятным РА требует дальнейшего уточнения.

Повышенный уровень IP-10 может ассоциироваться с развитием ИПЛ у пациентов с РА и выявляться у больных на ранней стадии заболевания с бессимптомным течением.

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

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

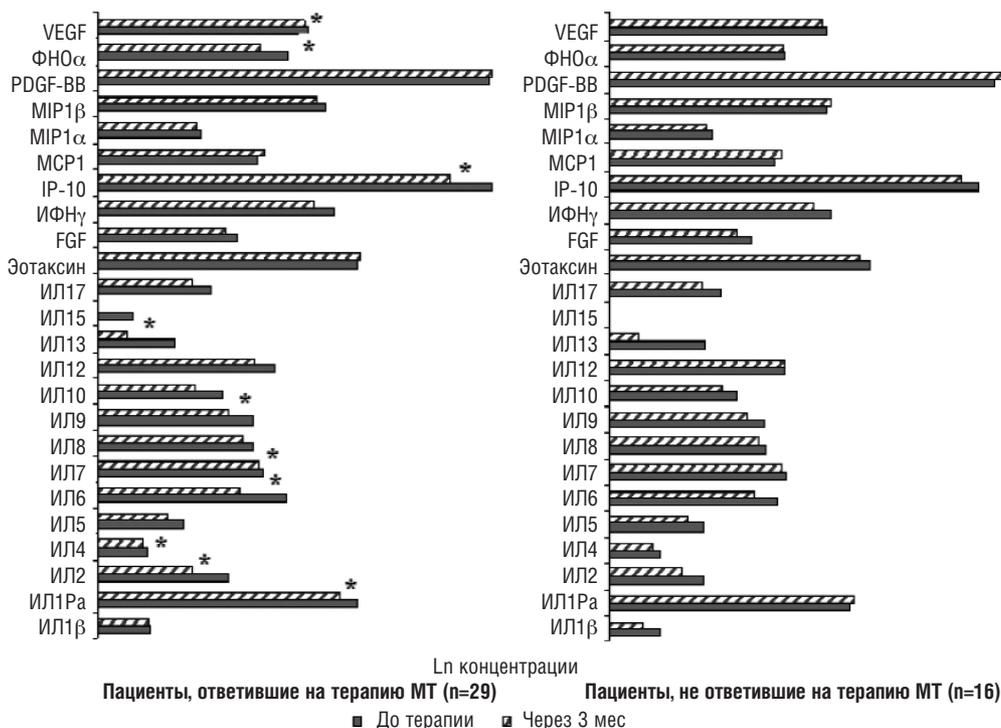


Рис. 3. Взаимосвязь динамики показателей цитокинового профиля с эффективностью терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
2. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61. doi: 10.1038/nature01661
3. Choy E, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907-16. doi: 10.1056/NEJM200103223441207
4. Weyand C, Goronzy J. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann NY Acad Sci*. 2003;987:140-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06042.x
5. Lee EY, Lee ZH, Song YW. CXCL10 and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8(5):379-83. doi: 10.1016/j.autrev.2008.12.002
6. Schulthess FT, Paroni F, Sauter NS, et al. CXCL10 impairs beta cell function and viability in diabetes through TLR4 signaling. *Cell Metab*. 2009;9(2):125-39. doi: 10.1016/j.cmet.2009.01.003
7. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, et al. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev*. 2007;28(5):492-520. doi: 10.1210/er.2006-0044
8. 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. doi: 10.4049/jimmunol.167.11.6576
9. 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. doi: 10.1074/jbc.M212077200
10. Campanella GS, Colvin RA, Luster AD. CXCL10 can inhibit endothelial cell proliferation independently of CXCR3. *PLoS One*. 2010;5:e12700. doi: 10.1371/journal.pone.0012700
11. Shimada A, Morimoto J, Kodama K, et al. Elevated serum IP-10 levels observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:510-5. doi: 10.2337/diacare.24.3.510
12. Nicoletti F, Conget I, DiMauro M, et al. Serum concentrations of the interferon-gamma-inducible chemokine IP-10/CXCL10 are augmented in both newly diagnosed type I diabetes mellitus patients and subjects at risk of developing the disease. *Diabetologia*. 2002;45:1107-10. doi: 10.1007/s00125-002-0879-5
13. Nakagawa Y, Shimada A, Oikawa Y, et al. Two cases of «fulminant» type I diabetes suggesting involvement of autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*. 2003;1005:359-61. doi: 10.1196/annals.1288.059
14. Gabbay MA, Sato MN, Duarte AJ, Dib SA. Serum titres of anti-glutamic acid decarboxylase-65 and anti-IA-2 autoantibodies are associated with different immunoregulatory milieu in newly diagnosed type 1 diabetes patients. *Clin Exp Immunol*. 2012;168:60-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04538.x
15. Kemp EH, Metcalfe RA, Smith KA, et al. Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol*. 2003;59:207-13. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01824.x
16. Kimura H, Kimura M, Rose NR, Caturegli P. Early chemokine expression induced by interferon-gamma in a murine model of Hashimoto's thyroiditis. *Exp Mol Pathol*. 2004;77:161-7. doi: 10.1016/j.yexmp.2004.08.004
17. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. High levels of circulating CXCL10 chemokine ligand 10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5496-9. doi: 10.1210/jc.2004-0977
18. Hanaoka R, Kasama T, Muramatsu M, et al. A novel mechanism for the regulation of IFN-gamma inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R74-81. doi: 10.1186/ar616
19. Prud'homme GJ, Kono DH, Theofilopoulos AN. Quantitative polymerase chain reaction analysis reveals marked overexpression of interleukin-1 beta, interleukin-10 and interferon gamma mRNA in the lymph nodes of lupus-prone mice. *Mol Immunol*. 1995;32:495-503. doi: 10.1016/0161-5890(95)00024-9
20. Flier J, Boorsma DM, van Beek PJ, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol*. 2001;194:398-405. doi: 10.1002/1096-9896(200108)194:4<397::AID-PATH899>3.0.CO;2-S
21. Wenzel J, Wörenkämper E, Freutel S, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol*. 2005;205:435-42. doi: 10.1002/path.1721
22. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: an amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1504-16. doi: 10.1002/art.21034
23. Gambichler T, Genc Z, Skrygan M, et al. Cytokine and chemokine ligand expression in cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Dermatol*. 2012;22:319-23.
24. Narumi S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Konishi K. Serum levels of IFN-inducible protein-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2000;12:1561-5. doi: 10.1006/cyto.2000.0757
25. Fujii H, Shimada Y, Hasegawa M, et al. Serum levels of a Th1 chemoattractant IP-10 and Th2 chemoattractants, TARC and MDC, are elevated in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci*. 2004;35:43-51. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.03.001
26. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, et al. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1058-63. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.013
27. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:53-60. doi: 10.1097/00002281-200001000-00009
28. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med*. 2002;137:571-80. doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00008
29. Ferri C, Pileri S, Zignego AL. Hepatitis C virus infection and in non-Hodgkin's lymphoma. In: Goedert J, editor. *Infectious causes of cancer. Targets for intervention*. Totowa, New Jersey: The Human Press Inc.; 2000. P. 349-68.
30. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, et al. 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. doi: 10.1002/1529-0131(200004)43:4<765::AID-ANR7>3.0.CO;2-B
31. Ruth JH, Rottman JB, Katschke Jr KJ, et al. Selective lymphocyte chemokine receptor expression in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2750-60. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2750::AID-ART462>3.0.CO;2-C
32. Kwak HB, Ha H, Kim HN, 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. doi: 10.1002/art.23372
33. Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium. *Clin Immunol*. 2001;98(1):39-45. doi: 10.1006/clim.2000.4957
34. Hueber W, Tomooka BH, Zhao XY, et al. 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. doi: 10.1136/ard.2006.054924

35. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383-91. doi: 10.1002/art.27186
36. 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. doi: 10.3109/03009742.2012.754937
37. Pandya J, Lundell A, Andersson K, et al. Blood chemokine profile in untreated early rheumatoid arthritis: CXCL10 as a disease activity marker. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:20. doi: 10.1186/s13075-017-1224-1
38. Ichikawa T, Kageyama Y, Kobayashi H, et al. 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. doi: 10.1007/s00296-009-1356-y
39. Kuan WP, Tam LS, Wong CK, et al. CXCL 9 and CXCL 10 as sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(2):257-64. doi: 10.3899/jrheum.090769
40. Van Hooij A, Boeters D, Tjon Kon Fat E, et al. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in rheumatoid arthritis. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(8):e00060-17. doi: 10.1128/CVI.00060-17
41. 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 with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1730-9. doi: 10.1002/art.34330
42. Heller EA, Liu E, Tager AM, et al. Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation.* 2006;113:2301-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605121
43. Boyle D, Wei N, Singhal A. The Jak inhibitor Tofacitinib suppresses synovial Jak-stat signalling in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl:764.
44. Han BK, Kuzin I, Gaughan JP, et al. 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. doi: 10.1186/s13075-016-0995-0
45. Lee J, Kim B, Jong Jin W, et al. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:163. doi: 10.1186/s13075-017-1353-6
46. Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:722-7. doi: 10.1136/ard.62.8.722
47. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, et al. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol.* 2004;69 Suppl:3-8.
48. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis – interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;183:372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC
49. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:443-8. doi: 10.1513/pats.200703-045MS
50. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583-91. doi: 10.1002/art.27405
51. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001;56:622-7. doi: 10.1136/thorax.56.8.622
52. Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012;185:1147-53. doi: 10.1164/rccm.201108-1420PP
53. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008;168:159-66. doi: 10.1001/archinternmed.2007.59
54. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:517-21. doi: 10.1136/ard.61.6.517
55. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2183-92. doi: 10.1002/art.24631
56. Shimizu S, Yoshinouchi T, Niimi T, et al. Differing distributions of CXCR3- and CCR4-positive cells among types of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Virchows Arch.* 2007;450:51-8. doi: 10.1007/s00428-006-0330-2
57. Chen JJ, Doyle T, Liu Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2015;67(1):28-38. doi: 10.1002/art.38904
58. Abji F, Remy A, Pollock R, et al. CXCL10 is a possible biomarker for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Arthritis Rheuma.* 2016;68:2911-6. doi: 10.1002/art.39800
59. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина.* 2014;(1):28-34 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. The value of cytokine profile in evaluating the effectiveness of monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina.* 2014;(1):28-34 (In Russ.)].
60. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Сравнение влияния терапии ритуксимабом и тоцилизумабом на активность и лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;(1):25-32 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Comparison of the effect of rituximab and tocilizumab on activity and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014;(1):25-32 (In Russ.)].
61. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):254-63 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):254-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
62. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания и уровнем аутоантител при раннем ревматоидном артрите (РА). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014;59(9):37 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Interrelation of cytokine profile with disease activity and level of autoantibodies in early rheumatoid arthritis (RA). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2014;59(9):37 (In Russ.)].