

ПОВИШЕНИ СЕРУМНИ НИВА НА TNF- α И IL-17 ПРИ ПСОРИАТИЧЕН И РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

А. К. Ангелов¹, Г. Василев², А. Йорданова², Е. Иванова-Тодорова², Д. Кюркчиев², М. Иванова¹

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Медицински факултет, Медицински университет – София

²Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме. Псориатичният артрит (ПсА) и ревматоидният артрит (РА) са хронични възпалителни имуномедиирани ревматични заболявания, в чиято патогенеза ключова роля има цитокиновата дисрегулация. От гледна точка на специфичните процеси, участващи предимно в ентезопатното и синовиалното възпаление, ПсА и РА са различни болестни състояния. Целта на настоящото проучване е да изследваме сравнително серумните цитокинови експресионни профили на TNF- α и IL-17 при двете възпалителни артропатии, обсъждайки ролята им в контекста на болестната активност, оценена посредством DAS28-CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите и С-реактивния протеин. В проучването са включени 32 болни с ПсА, 30 с РА и 20 здрави лица. При болните с РА и ПсА бяха измерени по-високи серумни нива на двата цитокина в сравнение със здравите контроли, със сигнификантност на разликата, с изключение на TNF- α за болните с ПсА, чиято концентрация беше числено, но не сигнификантно по-висока спрямо здравите лица. Регистрирахме също сигнификантно повишение на TNF- α в циркулацията при РА спрямо ПсА, при липса на разлика за IL-17 при двете възпалителни ставни заболявания. Двата изследвани цитокина не показаха значима разлика в серумните концентрации, съобразно състоянието на болестната активност (DAS28-CRP < 3.2 спрямо DAS28-CRP $\geq$ 3.2) както при ПсА, така и при РА, както и асоциация с клиничните и лабораторните параметри на активност от корелационните анализи, което е в подкрепа на твърдението, че не са полезни маркери за оценката ѝ. В заключение, двата цитокина явно присъстват изобилно в циркулацията в условията на двете възпалителни артропатии. Пътищата на TNF- α и IL-17 са важни звена и активен участник в пълното разгръщане на тези типове ревматично възпаление.

Ключови думи: псориатичен артрит, ревматоиден артрит, TNF- α , IL-17

ВЪВЕДЕНИЕ

Цитокините са сигнални протеини, регулиращи широк спектър от биологични функции, включително врождения, придобития имунитет и възпалението, предимно чрез извънклетъчно сигнализиране. Секретират се от множество клетъчни типове във високи локални концентрации и участват в междуклетъчни взаимодействия, оказвайки влияние върху клетките, намиращи се в непосредствена близост до самата клетка, от която произхождат, а също така притежават и системен ефект, реализиран на разстояние, посредством секреция на разтворими субстанции в циркулацията [1]. Ефектите на цитокините са плеiotропни и включват както синергични, така и антагонистични взаимодействия помежду им [2].

Осъществявайки биологичната си активност посредством свързването си със специфични рецептори, те активират определени сигнални пътища в цитоплазмата и клетъчното ядро, което води

до транскрипционно и посттранскрипционно активиране на множество фактори, в това число на други цитокини. Това ги прави участници в широк кръг от имунологични процеси, във важни възпалителни отговори, включително тези, водещи до аутоимунни възпалителни заболявания [1]. Напредъкът в молекулярните и имунологичните изследвания през последните десетилетия доведе до обогатяване на познанията ни за имуномедираните заболявания и многократно потвърди ключовата роля на цитокиновата дисрегулация в тяхната патофизиология [3-5]. Обобщавайки накратко, цитокините са ключови ефектори в патогенезата на редица човешки имуномедиирани възпалителни болести, като склонността им към синергични взаимодействия ги прави интригуващи терапевтични прицели.

Псориатичният артрит (ПсА) е възпалително заболяване, което се отличава със значителна хетерогенност в клиничното си представяне и вариabilно засягане на кожата, синовиалните стави, сухожилията, ентезите и аксиалния скелет [6]. Той е

представител на спондилоартритите (SpA) и в частност е прототип на подгрупата на периферните SpA (пSpA), за които съвременните познания подкрепят хипотезата, че първичното огнище на възпаление възниква на границата между сухожилията или лигаментите с костта, в областта на ентезите. В тази връзка, ентезитът е сред основните събития в развитието на тези заболявания [7]. От друга страна, ревматоидният артрит (РА) е хронична възпалителна артропатия, протичаща с предимно синовиално възпаление и хиперплазия, със струпване на възпалителни клетки в синовията и последващо развитие на прогресиращ деструктивен артрит [8].

Като хронични възпалителни заболявания, в патогенезата на ПсА и РА участват множество цитокини с преобладаващо провъзпалителни ефекти, добре познати ключови медиатори на хроничното тъканно възпаление, като подтип 1 Т-хелперния (Th1) и макрофагеалния цитокин tumor necrosis factor- α (TNF- α). Освен това Th17-имунните отговори, характеризиращи се с производството на interleukin (IL)-17 (както и други проинфламаторни цитокини) и зависещи в значителна степен от IL-23, който е отговорен за разширяване и поддържане на техния фенотип, залегнаха в основата на концепцията за IL-17/23 имунната ос. Днес изучаването на тип 17 имунитет доведе до идентифицирането на решаващата роля на IL-23/Th17 пътя в патогенезата на хроничното възпаление на тъканите, включително и на лежащото в основата на артритите [9, 10].

От гледна точка на специфичните процеси, участващи в предимно ентезопатното и синовиалното възпаление, ПсА и РА са различни болестни състояния. **Целта** на настоящото проучване е да изследваме сравнително серумните цитокинови експресионни профили на TNF- α и IL-17 при двете възпалителни артропатии, обсъждайки ролята им в контекста на болестната активност.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Изследвани болни

Проучването е кроссекционно. В него включихме 32 последователни болни с ПсА (11 мъже и 21 жени) и 30 с РА (7 мъже и 23 жени). Сравнихме ги с 20 случайно подбрани здрави лица, без предшестваща анамнеза за инфекциозно, неопластично или автоимунно заболяване.

Включващи критерии. Мъже и жени, навършили възраст 18 г.; потвърдена диагноза ПсА, съгласно CASPAR класификационните критерии (2006) [11], и диагноза РА на базата на ACR/

EULAR 2010 RA класификационните критерии [12]; различна продължителност и активност на болестта; пациенти, лекувани с различни терапевтични режими, съобразно стандарта за лечението на съответното заболяване.

Изключващи критерии: Настояща активна остра или хронична инфекция, включително остър или хроничен вирусен хепатит В и С, HIV инфекция или туберкулоза; анамнеза за злокачествено заболяване; диагностицирано възпалително заболяване, различно от ПсА и РА, включително и неограничаващо се само до саркоидоза, системен лупус еритематозес и реактивен артрит (на лица с диагностициран хроничен улцерозен колит или болест на Crohn се позволява участие в проучването); значима коморбидност (кардиоваскуларна, неврологична, бъбречна, чернодробна, метаболитна, гастроинтестинална, хематологична, имунологична и др.) – нестабилно или неконтролирано остро или хронично заболяване; други заболявания, включително психични, които по мнение на изследователя са неподходящи за включване на болния в проучването.

Събрани бяха данни за демографските характеристики на болните, клиничните прояви, показателите, свързани с активността на заболяването и провежданата терапия.

Болните с ПсА бяха на възраст (mean $\pm$ SD) 51 ± 12 г., варираща от 32 до 70 г. Средната продължителност ($\pm$ SD) на заболяването беше 11 ± 10 г. (обхват от 0.5 до 36 г.). Средна възраст на подгрупата с РА 51 ± 9 г. (обхват 24-63 г.) и давност на болестта 10 ± 10 г. (обхват 0.5-42 г.)

Разпределението по пол и възраст на здравите лица, включени в контролната група, беше 5 мъже (25%) и 15 жени (75%), на средна възраст ($\pm$ SD) 46 ± 12 г. (обхват 28-65 г.). Болните от двете възпалителни артропатии и здравите лица съответстваха по възраст ($\chi^2 = 2.086$, $p = 0.35$) и пол ($\chi^2 = 1.044$, $p = 0.59$).

Клинична оценка

Състоянието на болестната активност при двете подгрупи болни с ПсА и РА оценихме посредством индекса DAS28-CRP, съдържащ следните пунктове: брой болезнени и оточни стави (0-28), С-реактивен протеин (mg/l) и оценка на пациента за общото здраве на визуална аналогова скала (mm), изчислен посредством електронен калкулатор (<https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>).

Изследвахме също показателите на острофазовия отговор – скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и С-реактивния протеин (CRP). Повишени възпалителни биомаркери бяха приети при стойност на СУЕ > 28 mm/h, а за CRP > 6 mg/l.

Определяне на серумната концентрация на цитокините

Серумите на пациентите и контролите бяха съхранявани на $t -80^{\circ}\text{C}$ до извършване на изследването. Количественото измерване на изследваните проинфламаторни цитокини беше извършено с твърдофазов имуноензимен метод и търговски ELISA китове (Diacclone Human TNF α ELISA Kit и Diacclone Human IL-17A ELISA Kit), спазвайки инструкциите на производителя. Индивидуалните стойности на всеки от цитокините бяха изчислени след построяване на стандартна крива по 6 концентрации на стандарта за съответния цитокин и изразени в пикограм на милилитър (pg/ml). Минималната откриваемост на цитокините, посочена от производителя, е: за TNF- α ELISA кит 8 pg/ml, варираща от 25 до 800 pg/ml и за IL-17 ELISA кит – 2.3 pg/ml (обхват от 3.125 до 1000 pg/ml), респективно. Серумните проби на случаите и контролите са анализирани заедно в една и съща аналитична партида, с цел избягване на вариации в серия и от ден на ден при анализа на конкретните цитокини.

Статистически анализ

Данните са анализирани посредством SPSS версия 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). За описание на клиничните и лабораторните характеристики на изследваните индивиди са изчислени means със SDs и проценти. Междугруповите сравнения са извършени чрез дисперсионния анализ (Kruskal-Wallis test) и Mann-Whitney U test. Пропорционалните разлики бяха тествани с помощта на χ^2 -квадрат (χ^2) и Fisher's exact test. Коефициентите на корелация на Spearman бяха калкулирани, за да се оцени едномерната корелация между различните изследвани параметри. При всички анализи резултатите с ниво на значимост $p < 0.05$ са считани за статистически достоверни.

РЕЗУЛТАТИ

Клинични характеристики на изследваните болни

В проучването са включени общо 62 болни, 32 с ПсА и 30 с РА (всички от които позитивни за anti-CCP и 75% позитивни за RF). В хода на болестта всички болни с ПсА са с изявен периферен артрит. Към момента на включване в проучването 13 от болните с ПсА (40.6%) бяха с неактивно заболяването/ниска болестна активност, а 19 (59.4%) – с умерена/висока болестна активност, съобразно DAS28-CRP (DAS28-CRP < 3.2 спрямо ≥ 3.2). Средната стойност ($\pm$ SD) на индекса за болестна

активност DAS28-CRP беше 3.8 ± 1.2 (обхват от 1.5 до 6.0). С умерена/висока болестна активност, базирана на DAS28-CRP ≥ 3.2 , бяха 26 болни с РА (86.7%), а с неактивно заболяване (DAS28-CRP < 3.2) – 4 болни (13.3%), средна стойност ($\pm$ SD) на индекса 4.2 ± 1.0 (обхват от 1.9 до 6.2). Пациентите с ПсА имаха повишени средни плазмени нива на СРП 10.51 ± 22.8 mg/l и гранично високи стойности на СУЕ 27 ± 21 mm/h. При РА подгрупата също беше регистрирано лекостепенно повишение на СРП 8.18 ± 9.2 mg/l, докато средните стойности на СУЕ 25 ± 15 mm/h бяха нормални.

По отношение на провежданата фармакологична терапия 13 пациенти с ПсА (40.6%) бяха на лечение с биологично болестопроменящо антиревматично лекарство (ББМАРЛ), 3 (9.3%) в комбинация с methotrexate и 10 (31.2%) бяха на терапия само с methotrexate. В подгрупата с РА 9 болни (30%) се лекуваха с ББМАРЛ, при 5 от които биологичната терапия беше съчетана с methotrexate, 16 болни (53.3%) бяха на лечение само с methotrexate.

Демографските, лабораторните и клиничните характеристики на изследваните болни са представени в таблица 1.

Таблица 1. Основни характеристики на болните с ПсА и РА

Характеристики	ПсА (n = 32)	РА (n = 30)	Стойност на p
Възраст (год.) mean $\pm$ SD (range)	51 $\pm$ 12 (32-70)	51 $\pm$ 9 (24-63)	0.767
Пол мъже, n (%) жени, n (%)	11 (34.4) 21 (65.6)	7 (23.3) 23 (76.7)	0.408
Давност на болестта (год.) mean $\pm$ SD (range)	11 $\pm$ 10 (0-36)	10 $\pm$ 10 (0-42)	0.553
DAS28-CRP mean $\pm$ SD (range) ≥ 3.2 n (%) < 3.2 n (%)	3.8 $\pm$ 1.2 (1.5-6.0) 19 (59.4) 13 (40.6)	4.2 $\pm$ 1.0 (1.9-6.2) 26 (86.7) 4 (13.3)	0.335
СУЕ mm/h mean $\pm$ SD (range)	27 $\pm$ 21 (2-79)	25 $\pm$ 15 (2-70)	0.994
СРП mg/l mean $\pm$ SD (range)	10.51 $\pm$ 22.8 (0.1-96.0)	8.18 $\pm$ 9.2 (0.2-38.0)	0.275
Терапия КС n (%) MTX n (%) ББМАРЛ, n (%)	10 (31.2) 10 (31.2) 13 (40.6)	18 (60.0) 16 (53.3) 9 (30.0)	0.042 0.119 0.467

DAS28-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, изчислен с C-reactive protein; СУЕ = скорост на утаяване на еритроцитите; СРП = C-реактивен протеин; КС = кортикостероиди; MTX = methotrexate; ББМАРЛ = биологични болестомодифициращи антиревматични лекарства

Mann-Whitney U test, χ^2 Fisher's exact test

Серумни нива на изследваните цитокини при болните от ПсА, РА и здравите лица

Серумните концентрации на изследваните цитокини и сравнението между групите – болни от ПсА, РА и здравите контроли, са представени в таблица 2.

При болните с РА бяха измерени сигнификантно по-високи серумни нива (mean $\pm$ SD) на TNF- α – 11.14 ± 24.69 pg/ml, в сравнение със здравите контроли (4.11 ± 13.79 pg/ml, $p = 0.005$) и пациентите с ПсА (8.53 ± 32.47 pg/ml, $p = 0.002$). Сред болните с ПсА нивата на този цитокин бяха числено, но несигнификантно по-високи спрямо здравите лица ($p = 0.569$). Средните серумни концентрации на IL-17 при болните с ПсА (7.89 ± 6.71) и РА (9.37 ± 6.90) показаха също сигнификантно по-високи стойности спрямо здравите индивиди (4.56 ± 3.81) ($p = 0.039$ и $p = 0.008$, респективно), при липса на значима разлика между двете възпалителни артропатии ($p = 0.398$). Как-

то при болните с двете възпалителни ставни заболявания, така и при здравите лица като цяло концентрациите на двата цитокина в серума показаха неправилно разпределение, вариращо в широки граници в индивидуалните кръвни проби. Когато пациентите и контролите бяха разделени на подгрупи на базата на 95-и персентил на средните стойности на цитокините при здравите контроли, 33.3% от пациентите с РА и 6.3% от тези с ПсА имаха стойности на TNF- α по-високи от 95-ия персентил спрямо 5% от здравите индивиди ($p = 0.006$), 23.3% от пациентите с РА и 12.5% от тези с ПсА имаха стойности на IL-17 по-високи от 95 персентил спрямо 5% от здравите индивиди ($p = 0.185$).

За по-добро разбиране съотношението на средните серумни концентрации на цитокините при болните с ПсА и РА спрямо здравите индивиди е представено като индекс/числено съотношение (фиг. 1).

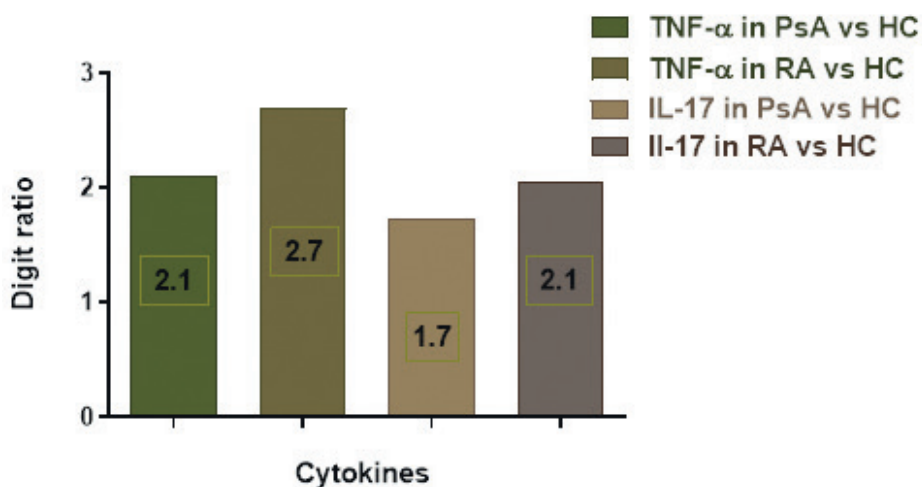
Таблица 2. Серумни концентрации на изследваните цитокини при болните от ПсА, РА и здравите контроли

Цитокини	ПсА (n = 32)	РА (n = 30)	Здрави контроли (n = 20)	P
TNF- α (pg/ml)				
mean $\pm$ SD	8.53 ± 32.47	11.14 ± 24.69	4.11 ± 13.79	0.001
(range)	(0.97-172.25)	(0.97-127.01)	(0.97-62.71)	
% над 95 персентил (n)*	6.3% (2)	33.3% (10)	5% (1)	0.006
IL-17 (pg/ml)				
mean $\pm$ SD	7.89 ± 6.71	9.37 ± 6.90	4.56 ± 3.81	0.023
(range)	(0.33-36.04)	(0.01-24.20)	(0.01-12.76)	
% над 95 персентил (n)*	12.5% (4)	23.3% (7)	5% (1)	0.185

TNF- α = Tumor Necrosis Factor; IL = Interleukin

* Процент на болни и контроли със стойности съответно на: TNF- α > 5.97 pg/ml, IL-17 > 12.76 pg/ml

Kruskal-Wallis test



Фиг. 1. Числено съотношение на средните серумни концентрации на двата цитокина при ПсА и РА спрямо здравите индивиди

Сравнение на серумните концентрации на цитокините, съобразно нивото на клинична болестна активност (DAS28-CRP $\geq$ 3.2 спрямо $<$ 3.2)

Двата изследвани цитокина не показаха значима разлика в серумните концентрации, съобразно състоянието на болестната активност – неактивно заболяване или ниска болестна активност (DAS28-CRP $<$ 3.2) спрямо умерена и висока болестна активност (DAS28-CRP $\geq$ 3.2) както при ПсА, така и при РА (табл. 3).

Таблица 3. Средни серумни цитокинови концентрации, стратифицирани съобразно болестната активност

ПсА (n = 32)	DAS28-CRP $<$ 3.2	DAS28-CRP $\geq$ 3.2	Р стойност*
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
TNF-α (pg/ml)	1.05 $\pm$ 0.29	14.24 $\pm$ 42.79	0.658
IL-17 (pg/ml)	8.64 $\pm$ 5.20	7.37 $\pm$ 7.67	0.186
РА (n = 30)	DAS28-CRP $<$ 3.2	DAS28-CRP $\geq$ 3.2	Р стойност*
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
TNF-α (pg/ml)	3.56 $\pm$ 5.18	12.30 $\pm$ 26.33	0.361
IL-17 (pg/ml)	11.23 $\pm$ 6.96	9.09 $\pm$ 6.99	0.583

*Mann-Whitney U test

Връзка на серумната концентрация на изследваните цитокини с болестната активност при ПсА и РА

Изследвана беше връзката на промените на цитокиновите нива в циркулацията с активността на болестта (DAS28-CRP, СУЕ, СРП). Изчислените корелационни коефициенти на Spearman не показаха асоциация на TNF-α и IL-17 с нито един от параметрите за болестна и възпалителна активност ($p > 0.05$ за всички).

Обсъждане

Въпреки изявата на сходни клинични симптоми от страна на периферните стави и понякога трудното разграничаване помежду им, псориатичният и ревматоидният артрит са различни болестни единици, със свои уникални особености, включително и в патофизиологичен аспект. Ентезитът, като фокално възпаление на инсерциите на лигаментите, сухожилията или ставната капсула към костта, е първичното огнище и основна характеристика на спондилоартритите, към които принадлежи ПсА. По-късните промени, свързани с ентезита, включват периостит и остеит, формиране на нова кост (осифициращ ентезит) и ентезиални ерозии, възпаление на си-

новиялната мембрана и съседните меки тъкани [13]. McGonagle и съавтори поддържат тезата, че синовитът при спондилоартритите е вторичен, в резултат на освобождаване на провъзпалителни медиатори от ентезите, за разлика от синови-та при ревматоидния артрит, който е първичен [14]. Appel и Braun също посочват, че синовитът при СпА е от второстепенно значение, особено в сравнение с други възпалителни ставни заболявания, като ревматоиден артрит [15]. Твърдо е установено, че при РА синовиата е първичната и основна локализация на възпалителния процес и оставен без лечение, синовитът води до необратими костно-хрущялни ерозии и деструкции и прогресиращи ставни деформации, сублуксации и анкилози [16].

Цитокините, продуцирани в отговор на имунната активация, играят ключова роля в имунопатогенезата на хроничните възпалителни артрити. Екссесивните, понижени или абнормните цитокинови отговори значително допринасят за имуномедираното възпаление. В тази връзка целта на нашето проучване беше да анализираме серумните нива на два ключови проинфламаторни цитокина, TNF-α и IL-17, при двете своеобразни по своята природа възпалителни артропатии.

Установихме сигнификантно повишени нива на TNF-α в циркулацията при РА, независимо от състоянието на болестна активност, в сравнение със здравите лица (2.7кратно), а и спрямо болните с ПсА, като 1/3 от болните с РА имаха стойности на TNF-α, по-високи от 95-ия персентил на средните стойности на цитокините при здравите контроли. Подобни данни за повишени серумни нива на проинфламаторния цитокин TNF-α, потвърждаващи неговата патогенетична роля в локалния и системния възпалителен отговор при РА, сме представяли и в предшестващи публикации [17]. При псориатично болните, макар и несигнификантно, TNF-α беше 2.1 пъти по-висок в серума спрямо здравите контроли и не се различаваше съобразно клиничната активност на болестта. Нашите резултати са в унисон с други проучвания. Високи нива на TNF-α са открити както в серума, така и в синовиалната течност и мембрана на пациенти с ПсА [18, 19] и РА [20], което внушава, че този цитокин играе важна роля в патогенезата на тези заболявания посредством провъзпалителния си ефект.

TNF-α е един от най-обширно изучаваните цитокини поради ключовата си роля при редица човешки заболявания. Установен е в повишени

количества при редица автоимунни лезии и неговата дисрегулация характеризира много автоимунни заболявания. Известно е, че TNF- α присъства в по-високи серумни концентрации при болни с РА и ПсА. Важната роля на TNF при тези заболявания се потвърждава и от успешното им лечение с TNF-антагонисти [21]. В култури от синовиални клетки от пациенти с РА, където TNF- α има доказана доминираща роля, блокирането му с антитела значително редуцира продукцията на IL-1, IL-6, IL-8 и granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [22]. Следователно блокадата на TNF- α при заболяването може да има по-глобален ефект върху възпалението, отколкото блокадата на други цитокини, присъстващи във високи концентрации в синовиалната течност, като IL-1. Концепцията за централната роля на TNF- α при множество имуномедиирани заболявания е твърдо възприета. В автоимунитета той е автокринен стимулатор и силен паракринен индуктор на експресията на други провъзпалителни цитокини и хемокини – IL-1, IL-6, IL-8 и GM-CSF, индуцира или усилва експресията на адхезионни молекули чрез свързване с tumor necrosis factor receptor (TNFR), който е представен върху почти всички ядрени клетки. Освен това спомага за ангиогенезата и играе основна роля в защитата на синовиалните фибробласти и потискането на регулаторните Т-клетки, както и в индукцията на болката [23-25]. Въпреки че повечето проучвания са установили, че нивата на тези цитокини при ПсА са малко по-ниски от откритите в ставите на пациенти с РА, каквато е и нашата констатация относно серумните нива, общият модел на експресия на цитокина е подобен, има известно сходство в цитокиновия статус, което предполага, че той е общ медиатор на ставното възпаление и деструкция [18, 26].

Относно IL-17 намерихме сигнификантно повишение на системните нива на цитокина спрямо здравите контроли както при ПсА (1.7-кратно), така и при РА (2.1-кратно), като при близо 1/4 от болните с РА наблюдавахме наклоняване към по-високите стойности, за сметка на само 1/8 от засегнатите от ПсА. При двете възпалителни артропатии не установихме разлика в серумните профили на IL-17, съобразно болестната активност.

Th17 са стимулатор на възпалителния патологичен процес при автоимунните заболявания. Много, ако не и повечето, автоимунни заболявания са свързани по някакъв начин с IL-17 или с Th17. Установено е, че IL-17 усилва прайминга на

Т-клетките, стимулира различни клетъчни типове, включително фибробласти, ендотелни клетки, макрофаги и епителни клетки за продукция на провъзпалителни медиатори (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, индуцируема NO синтетаза, матриксни металопротеинази и хемокини) [27, 28].

Съществуват сигурни доказателства за ролята на IL-17 в отключването на човешкия РА, въпреки че не във всички изследвания се споделя напълно това становище. Високи нива на IL-17 и неговия рецептор са открити в синовиалната течност и тъканните експланати при заболяването [29, 30]. В подкрепа на посоченото, съществуват известни доказателства за подобрене на симптомите и оценъчните показатели за терапевтичен отговор при РА от лечението с моноклонални anti-interleukin-17A антитела, но в някои от клиничните проучвания първичната крайна точка за ефикасност не е постигната, което обосновава необходимостта от по-нататъшни проучвания в тази насока [31]. Следва да се има предвид, че са докладвани проучвания, внушаващи по-голяма значимост на Th1 клетките от Th17 клетките за възпалението при РА [32].

В проучване на Benham и съавтори концентрацията на IL-17, секретирани от стимулирани периферни кръвни мононуклеарни клетки в супернатантите на пациенти с ПсА и псориазис, е значително по-висока от тази на здравите контроли [33]. Инхибиторите на IL-17 са доказали своята ефикасност по отношение на ключовите клинични домейни при псориаитичния артрит [34]. Нашите настоящи констатации за повишени циркулиращи нива на IL-17 са в съответствие с ранните публикации. Посочените данни потвърждават потенциалното функционално значение на този цитокин при заболяването и че IL-17 медира ефекторните биологични действия, свързани с патологията на възпалителните увреди.

Въпреки че IL-17 сам по себе си притежава способността да индуцира провъзпалителни фактори, активността му значително се увеличава, когато се комбинира с други цитокини, особено с TNF- α . IL-17 синергизира с TNF- α за стимулиране на индукция на почти всички негови таргетни гени, а в много случаи се наблюдава и синергия с interferon-gamma (IFN- γ) и IL-1 β [35]. Така че пътищата на TNF- α и IL-17 остават кардинални и заемат важно място в йерархичната структура на цитокините при редица ревматични заболявания.

Проведените от нас корелационни анализи, както и стратификационните субанализи не показва-

ха асоциация на двата проинфламаторни цитокина с клиничните и лабораторните параметри на активност при двете заболявания. Това е в подкрепа на твърдението, че TNF- α и IL-17 не отразяват точно болестната активност при българската популация с ПсА и РА и не са полезни маркери за оценката ѝ. Важно е да се отбележи, че в нашето проучване цитокините и състоянието на болестната активност са оценени във фиксирана точка от времето. Проспективно проследяване на вариациите на серумните концентрации на цитокините в хода на заболяването би могло да разкрие по-ценни данни. От друга страна, пациентите са лекувани с различни фармакологични агенти по време на проучването, включително анти-TNF терапия, както и с инхибитори на IL-17 за тези с ПсА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашите резултати внушават, че комплексните взаимодействия между инфламаторните лимфо-

цитни Т-клетъчни субпопулации и моноцитите/макрофагите спомагат за отключване на патогенезата на ПсА и РА посредством продуцираните от тях цитокини. Пътищата на TNF- α и IL-17 са важни звена и активен участник в пълното разгръщане на тези типове ревматично възпаление. Двата цитокина явно присъстват изобилно в циркулацията в условията на двете възпалителни артропатии, което ги прави значим таргет за биологичното лечение.

Изучаването на характеристиките на имунния отговор и механизмите на цитокиновото участие в него би допринесло за напредък в познанията ни за патогенезата на псориатичния и ревматоидния артрит.

Финансиране: *Работата е подкрепена финансово от фонд за конкурс "Млад изследовател" към Медицински университет – София (проект № 8429/21.11.2019, договор № Д-83/2020)*