

Т.І. Гавриленко
О.В. Шманько
Ю.В. Білявська

ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

Ключові слова: ревматоїдний
артрит, інтерлейкін-17,
патогенез.

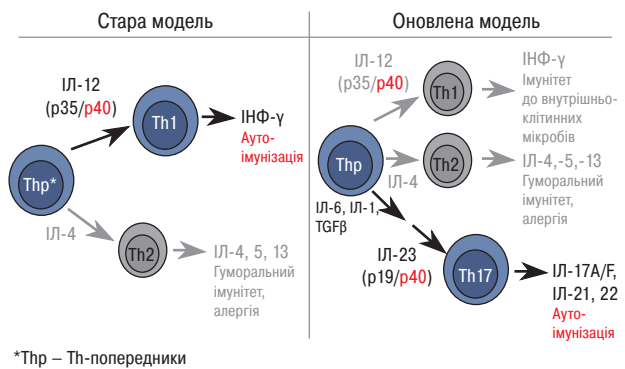
АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-17 У СИРОВАТЦІ КРОВІ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПАРАМЕТРАМИ АКТИВНОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Резюме. У статті наведено сучасні дані щодо патогенетичної ролі інтерлейкіну-17 (ІЛ-17), результати власних спостережень щодо асоціативних зв'язків між окремими клінічними і лабораторними параметрами активності ревматоїдного артриту та рівнем ІЛ-17 у сироватці крові. Встановлено, що рівень ІЛ-17 у сироватці крові потенційно здатен відображати ступінь активності аутоімунного запального процесу, а отже, цілеспрямований вплив на його пригнічення може стати перспективним інноваційним напрямком терапії ревматоїдного артриту.

Ревматоїдний артрит (РА) — хронічне захворювання, що характеризується розвитком запального процесу синовіальної оболонки та формуванням кістково-деструктивних змін як результат персистуючого синтезу прозапальних факторів — цитокінів і матриксних металопротеїназ. З позиції класичних імунологічних поглядів прийнято вважати, що аутоімунні хвороби, в тому числі й РА, є станами, спричиненими порушеннями у системі субпопуляції CD4+ Т-хелперів (Th-клітин) (Firestein G. S., 2003).

Ще у 1986 р. Coffman та Mossman розроблено модель, яка в подальшому стала своєрідним постулатом і описувала субпопуляції Th-клітин, відмінною рисою яких є особливості розвитку імунної відповіді, внаслідок різниці у продукції цитокінів. Беручи до уваги ці особливості, було виділено дві основні субпопуляції Th-клітин, які отримали назву «Th-1» та «Th-2» відповідно (рисунок). Згідно з існуючими на той час уявленнями Th-1-клітини відповідали за розвиток «клітинного імунітету», що характеризується активацією макрофагів та інших біологічно активних сполук, опосередковуючи свої основні впливи через інтерферон (ІФ)- γ . У свою чергу Th-2-клітини відіграють важливу роль у розвитку «гуморального імунітету», характерною рисою якого є активація В-клітин і ефекторних антитіл, опосередковуючи свій вплив через інтерлейкін (ІЛ)-4, -5 та -13 (табл. 1).

Особливого значення в цій моделі набуває той факт, що немає чіткого вихідного детермування Th-клітини-попередників у Th-1- чи Th-2-напрямку, і лише умови зовнішнього середовища, в яке вони потрапляють, визначає їх подальшу долю. Більше ніж 20 років описана модель використовувалась у ролі основи, за якою оцінювались як інфекційні, так і аутоімунні захворювання. Багато досліджень проводили у напрямку визначення механізмів контролю розвитку Th-1-/Th-2-клітин, а також встановлення ключових ци-



*Thp – Th-попередники

Рисунок. Стара та оновлена модель диференціації Т-клітин

Таблиця 1

Основні субпопуляції Т-хелперів та їх основні функції (Sarah L. Gaffen., 2009)

Ознака	Th-1	Th-2	Th17	iTreg
Основні цитокіни	ІФ- γ	ІЛ-4, -5, -13	ІЛ-17А, -17F, -21, -22, -26; ФНП- α , CCL20	ІЛ-10, ТФР- β
Головна антимікробна активність	Внутрішньо-клітинні мікроби	Гельмінти	Позаклітинні мікроби	Обмежене імунізоване ураження, запобігання аутоімунізації
Індуковані цитокіни	ІЛ-12	ІЛ-4	—	ТФР- β , ІЛ-2
Індуковані фактори транскрипції	STAT1, Tbet	STAT6, GATA3	STAT3, ROR γ t	STAT5, Foxp3

токінів, факторів транскрипції, мікробних/аутоімунних стимулів, які залучаються у цей процес. В результаті визначено такі цитокіни, зокрема це стосується ІЛ-17, які хоч доведено були продуктами діяльності Т-клітин, але не належали до жодної з двох відомих на той час популяцій (Yao Z. et al., 1995; Fossiez F. et al., 1996). Спочатку це дозволило припустити думку про можливість існування,

а в подальшому призвело до відокремлення нової автономної субпопуляції CD4+ T-клітин — Th-17-клітини (див. [рисунок](#)) (Aarvak T. et al., 1999).

Протягом наступних років роль Th-17-клітин та IL-17 у розвитку цілої низки захворювання активно вивчалася. На моделях тварин і в людини доведено вплив зазначеної субпопуляції та цитокіну, що нею продукується, на розвиток прозапального каскаду уражених суглобів хворих на РА (Koenders M.I. et al., 2006). Встановлено, що у разі РА IL-17 відіграє важливу роль у потенціюючих/синергетичних впливах разом із фактором некрозу пухлини (ФНП)- α та IL-1, двох основних цитокінів у розвитку кістково-деструктивних змін (Moissec P., 2003; Lubberts E. et al., 2005). Дослідженням В. Afzali та співавторів (2007) виявлено, що синовіальна оболонка хворих на РА характеризується підвищеними рівнями IL-6, ФНП та IL-1 β , а також оксиду азоту (NO) та простагландину E₂ (ПГЕ₂). Автори дослідження довели, що IL-17 має поєднаний синергетичний вплив з кожним із зазначених прозапальних факторів. На прикладі моделі колаген-індукованого артриту визначено особливості ролі IL-17 у хронізації запального процесу у суглобах. Так, на ранніх стадіях патологічного процесу IL-17 переважно взаємодіє з ФНП, а у більш пізній період запальний процес зумовлений переважно впливом IL-17, втрачаючи залежність від впливу ФНП (Koenders M.I. et al., 2006).

У ході подальших досліджень було описано, що IL-17 опосередковує індукцію IL-6 та IL-8 як при РА, так і при ювенільному артриті (Agarwal S. et al., 2008); встановлено, що IL-17 спричиняє експресію циклооксигенази (ЦОГ)-2 синовіоцитами, а також активацію альтернативного шляху активації комплементу через білок C3 і фактор В (Katz Y. et al., 2000); описана здатність IL-17 інтенсифікувати локальний запальний процес за рахунок посилення ангиогенезу, а також хемотаксис імунних клітин (нейтрофілів і макрофагів) до тканин суглоба з регулюючим впливом на їх активність (Tan W. et al., 2006).

IL-17 бере активну участь у процесах деградації матриксу хряща через порушення процесів регуляції метаболізму хондроцитів. Так, встановлено, що при експозиції хряща в наявності IL-17 відбувається пролонгована активація нуклеарного фактора (NF- κ B) та матриксних металопротеїназ, відповідальних за деградацію позаклітинного матриксу хряща (Sylvester J. et al., 2004).

Субпопуляція Th-17, і зокрема IL-17, відіграють важливу роль у процесі деградації та деструкції кісткової тканини, яка є типовою для уражених запальним процесом суглобів у хворих на РА. Так, у ряді досліджень доведена здатність цього фактора посилювати диференціацію остеокластів та їх функціональну активність через RANKL (прямим і непрямим шляхом) та інші остеокластогенні фактори, що спричиняє формування кістково-деструктивних змін (ерозій) (Nakashima T., Takayanagi H., 2008; Yang X.O. et al., 2008).

Таким чином, ідентифікація нової субпопуляції CD4+ T-клітин (Th-17) та продукту їх діяльності IL-17 суттєво змінила старі уявлення щодо ролі Th-1-клітин в аутоімунних порушеннях. Чисельні дослідження встановили та підтвердили деструктивний вплив IL-17 на всіх стадіях розвитку РА: запалення, стадії хрящової деструкції та етапи формування кісткових ерозій. Водночас невивченим залишається питання про виявлення асоціативних зв'язків між рівнем IL-17 у сироватці крові та синовіальній рідині хворих на РА з особливостями клініко-функціонального стану і лабораторної активності патологічного процесу, а також можливість прогнозування перебігу хвороби та віддалених наслідків на основі виявлених імунологічних особливостей.

Мета проведеного дослідження — визначити роль IL-17 у розвитку імунозапальних та аутоімунних реакцій, а також виявити асоціативні зв'язки рівня IL-17 у сироватці крові з окремими клінічними та імунологічними характеристиками хворих на РА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 76 хворих на РА. Основні критерії включення пацієнтів у дослідження: рання стадія РА (тривалість процесу до 12 міс від манифестації суглобового синдрому); вік пацієнтів від 18 років і старше; відсутність терапії базисними препаратами та системними глюкокортикоїдами (ГК) мінімум протягом останніх 2 міс до включення в дослідження. Контрольну групу становили 25 практично здорових добровольців, зіставних з основною групою за віком та статтю.

Усім хворим проводили оцінку загального стану, суглобового статусу, функціонального класу та наявності системних проявів. При об'єктивному огляді оцінку суглобового синдрому проводили з використанням суглобового індексу Річі, визначали число болючих (ЧБС) та число припухлих суглобів (ЧПС), оцінювали функціональний індекс здоров'я Health Assessment Questionnaire (HAQ), об'єктивну оцінку активності процесу проводили з використанням інтегрального індексу активності хвороби Disease Activity Score (DAS) у модифікації DAS28.

Клінічну характеристику 76 хворих на РА, включених у дослідження, наведено у [табл. 2](#).

Таблиця 2
Клініко-демографічна характеристика хворих на РА, включених у дослідження

Показник	Кількість пацієнтів	
	n	%
Чоловіки	21	27,6
Жінки	55	72,4
Вік (M \pm m), років	37,6 \pm 2,8	
Тривалість захворювання (M \pm m), міс	7,8 \pm 0,4	
Ступінь активності за DAS28		
низький (DAS28<3,2)	24	31,6
помірний (3,2 \leq DAS28 \leq 5,1)	33	43,4
високий (DAS28>5,1)	19	25
Суглобовий синдром		
Моноартрит	13	17,1
Олігоартрит	34	44,7
Поліартрит	29	38,2
Із системними проявами	11	14,5

Показниками лабораторної активності були рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), рівень гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів. Крім того, пацієнтам проводилося визначення панелі аутоантитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) з використанням комерційного набору DIASTAT (Axis Shield, UK) методом імуноферментного аналізу (ІФА), визначалися рівні у сироватці крові сумарного ревматоїдного фактора (РФ), ІgM РФ методом ІФА та у латекс-тесті.

Усім хворим проводилось імунологічне обстеження, яке включало визначення кількості та субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD40, CD154) за допомогою моноклональних антитіл з обліком реакції на проточному цитофлюориметрі, рівнів циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (за Дігеоном), імуноглобулінів G, M, A (за методом Манчіні), показники sCD40L, MMP («Bender MedSystems», Austria) та рівні ІЛ-17 («Biosource», Belgium).

Отримані дані оброблялися з використанням електронних таблиць «Microsoft Excel XP» та пакета програм Statistika 6.0 («StatSoft», США). Для опису вибіркового нормального розподілу даних використовували середнє значення ознаки (M), стандартну похибку (m), коефіцієнт достовірності (p). Достовірними вважалися результати при імовірності помилки $p < 0,05$. Вивчення взаємозв'язку між показниками проводилося методом рангової кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати проведеного дослідження дозволили розподілити хворих із раннім РА залежно від вихідного рівня ІЛ-17 у сироватці крові на дві групи: 1-ша — пацієнти з РА із рівнем зазначеного цитокіну в межах нормальних референтних значень, та 2-га — хворі з підвищеним рівнем ІЛ-17 у сироватці крові. Клініко-лабораторну характеристику зазначених груп наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Клініко-лабораторна характеристика хворих на РА залежно від рівня ІЛ-17 у сироватці крові			
Показник	1-ша група (n=45)	2-га група (n=31)	p
ІЛ-17, пг/мл	2,7±0,6	160,9±66,2	p<0,001
Ранкова скутість, хв	75,2±22,1	139,3±31,2	p>0,05
ВАШ біль, мм	32,8±4,6	67,3±7,2	p<0,001
ВАШ загальне самопочуття, мм	28,3±3,4	55,1±6,8	p<0,001
ЧБС	8,4±1,1	16,7±2,0	p<0,01
ЧПС	3,9±0,8	12,3±2,3	p<0,001
ШОЕ, мм/год	20,6±2,4	31,8±2,8	p<0,001
СРП, мм/год	14,5±1,6	20,4±3,2	p>0,05
HAQ	1,7±0,3	2,9±0,6	p>0,05
DAS28	2,8±0,2	5,0±0,4	p<0,001

Аналіз отриманих результатів показав, що пацієнти з високими вихідними показниками рівня ІЛ-17 у сироватці крові мали достовірно вищі показники клініко-лабораторної активності (значення оцінки загального самопочуття пацієнта та інтенсивності болю за ВАШ; ЧБС та ЧПС), що призвело до до-

стовірно вищої активності захворювання за індексом DAS28 серед осіб 2-ї групи ($p < 0,001$).

Наступним етапом дослідження було визначення різниці у значеннях клітинних та гуморальних імунних факторів, що характеризують особливості імуннопатологічного реагування у пацієнтів із різним рівнем ІЛ-17 у сироватці крові (табл. 4).

Таблиця 4

Особливості клітинного і гуморального імунітету у хворих на РА залежно від рівня ІЛ-17 у сироватці крові

Показник	Контроль (n=25)	1-ша група (n=45)	2-га група (n=31)
ІЛ-17, пг/мл	2,0±0,8	2,7±0,6	160,9±66,2*.*
CD4, %	32,8±0,9	35,5±2,4*	46,1±4,1*.*
CD8, %	27,3±0,7	28,4±1,7	24,2±1,5*.*
CD16, %	14,7±0,9	10,2±1,3	10,9±1,2
ІРІ**	1,2±0,06	1,25±0,2	1,9±0,3
CD19, %	9,7±0,4	8,5±1,0	13,7±1,5*.*
IgG, г/л	10,8±0,3	13,5±1,5	15,5±2,0*
IgA, г/л	2,1±0,1	3,9±0,7*	4,1±0,8*
IgM, г/л	1,1±0,2	1,7±0,2*	1,8±0,1*
ЦІК, од. опт. щіл.	69,8±2,5	203,5±36,9*	221,7±49,5*
СРП, мг/л	1,1 ± 0,18	14,5±1,6*	19,3±3,2*.*
ШОЕ, мм/год	до 10	20,6±2,4*	31,8±2,8*.*
РФ сум, УЕ/мл	до 40	226,6±67,8*	243,1±117,6*
РФ ІgM, УЕ/мл	0	1,6±0,5*	2,9±0,3*.*
аЦЦП, У/мл	до 5	119,5±22,7*	168,0±24,2*.*
MMP-3, нг/мл	5,7±2,9	101,2±35,3*	73,7±28,2*
CD40, %	8,5±0,6	10,6±1,0	14,6±3,5*
CD154, %	10,6±2,2	10,8±2,8	3,4±0,4*.*
sCD40L, нг/мл	1,2±0,2	6,3±1,6*	5,2±1,8*

*Достовірна різниця з групою контролю ($p < 0,05$); *достовірна різниця між 1-ю та 2-ю групами ($p < 0,05$); **імунорегуляторний індекс (тут і далі). ІРІ — імунорегуляторний індекс.

Згідно з отриманими даними у пацієнтів 1-ї групи (з високою концентрацією ІЛ-17 у сироватці крові) кількість Т-лімфоцитів за рахунок субпопуляції Т-хелперів (CD4) була достовірно більшою, ніж у 2-й групі (з низькою концентрацією ІЛ-17 у сироватці крові), водночас кількість Т-супресорно-кілерних лімфоцитів (CD8) — достовірно меншою між зазначеними групами, що відповідно зумовило підвищення ІРІ. Це вказує на зниження контролю і регуляції аутоімунного процесу, зокрема це стосується активації продукуючих антитіла В-лімфоцитів (CD19), рівень останніх у 2-й групі пацієнтів був достовірно вищим. Це знайшло своє відображення у достовірно вищих рівнях аЦЦП, ІgM РФ. У хворих на РА, незалежно від вихідного рівня ІЛ-17 у сироватці крові, порівняно з групою контролю достовірно вищими були й інші показники імунозапальної реакції — рівень імуноглобулінів всіх класів, ЦІК, кількість лімфоцитів з експресією CD40. Водночас експресія CD154 у 2-й групі була достовірно нижчою, ніж така у пацієнтів обох інших порівнюваних груп.

Для встановлення асоціативних взаємозв'язків між рівнем ІЛ-17 у сироватці крові у пацієнтів із РА з окремими клініко-лабораторними параметрами, що відображають активність захворювання, також деякими імунологічними показниками проведено кореляційний аналіз (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки рівня ІЛ-17 у сироватці крові з окремими клінічними і лабораторними показниками хворих на РА

Показник	Коефіцієнт Спірмена	р
DAS28	+0,68	$p < 0,05$
ШОЕ	+0,28	$p > 0,05$
СРП	+0,22	$p > 0,05$
CD4	+0,37	$p < 0,05$
CD8	-0,39	$p < 0,05$
РФ ІgM	+0,36	$p < 0,05$
аЦЦП	+0,45	$p < 0,05$
ЦІК	+0,33	$p < 0,05$

У результаті проведеного кореляційного аналізу виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок рівня ІЛ-17 у сироватці крові з індексом активності DAS28 ($r=+0,68$; $p < 0,05$); позитивний зв'язок середньої сили з рівнем аЦЦП ($r=+0,45$; $p < 0,05$); CD4 ($r=+0,37$; $p < 0,05$); ІgM РФ ($r=+0,36$; $p < 0,05$); рівнем ЦІК ($r=+0,33$; $p < 0,05$). Водночас між рівнем ІЛ-17 та CD8 встановлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили.

ОБГОВОРЕННЯ

Ідентифікація та встановлення діагнозу РА на ранніх стадіях захворювання є надзвичайно актуальними, враховуючи необхідність проведення якомога раніше інтенсивного та доволі агресивного лікування, задля профілактики формування кістково-деструктивних змін у суглобах, збереження функціональної здатності суглобів та якості життя і працездатності хворих. Враховуючи це, виявлення Th-17-субпопуляції клітин та їх прозапальних факторів (ІЛ-17) і встановлення їх патогенетичного значення на ранніх стадіях РА досить чітко відображає концепцію про важливість імунологічної осі ІЛ-23/ІЛ-17 у розвитку аутоімунних захворювань. На основі даних проведених досліджень, а також результатів власного спостереження доведено роль ІЛ-17 на всіх стадіях РА: стадії запалення, деструкції хряща та формування кісткових ерозій; а також продемонстровано тісні асоціативні зв'язки цього фактора з маркерами активності аутоімунного запального процесу. Однак, незважаючи на проведення численних досліджень в цьому напрямку остаточно біологічна роль цієї імунологічної ланки у розвитку та прогресуванні артриту потребує подальшого вивчення. Вплив та модуляція активності Th-17-субпопуляції лімфоцитів може бути перспективним інноваційним напрямком терапії, який дозволить досягти стану стійкої ремісії або навіть надасть можливість запобігати розвитку інвалідизуючого захворювання.

ВИСНОВКИ

1. РА — захворювання, що має риси Т-залежної імунозапальної реакції, максимально виражене у пацієнтів із високою активністю РА, показниками якої є підвищення числа Т-лімфоцитів і високі рівні секреції ІЛ-17.

2. Рівень ІЛ-17 у сироватці крові потенційно здатен відображати ступінь активності запального процесу у хворих на РА і є важливим додатко-

вим імунологічним фактором, що може бути внесений до переліку основних лабораторних маркерів, які відображають активність захворювання.

3. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-17 у сироватці крові та активністю патологічного процесу за DAS28, а також деякими імунологічними параметрами (рівнем аЦЦП, ІgM РФ, ЦІК) свідчать на користь важливої ролі цього цитокіну в патогенезі РА. Відповідно цілеспрямований пригнічувальний вплив на цей імунологічний фактор може стати перспективним напрямком інноваційних терапевтичних стратегій у хворих на РА.

ЛІТЕРАТУРА

- Aarwak T., Chabaud M., Miossec P. et al. (1999) IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cell but not by Th2 cells. *J. Immunol.* 162; 1246–1251.
- Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I. et al. (2007) The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 148: 32–46. [PubMed: 17328715].
- Agarwal S., Misra R., Aggarwal A. (2008) Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J. Rheumatol.*, 35: 515–519. [PubMed: 18203309].
- Firestein G.S. (2003) Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423: 356–361.
- Fossiez F., Djossou O., Chomarat P. et al. (1996) T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J. Exp. Med.*, 183: 2593–2603.
- Katz Y., Nadiv O., Rapoport M.J. et al. (2000) IL-17 regulates gene expression and protein synthesis of the complement system, C3 and factor B, in skin fibroblasts. *Clin. Exp. Immunol.*, 120: 22–29. [PubMed: 10759759].
- Koenders M.I., Joosten L.A., van den Berg W.B. (2006) Potential new targets in arthritis therapy: interleukin (IL)-17 and its relation to tumour necrosis factor and IL-1 in experimental arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (Suppl. 3): iii29–33.
- Koenders M.I., Lubberts E., van de Loo F.A. et al. (2006) Interleukin-17 acts independently of TNF- α under arthritic conditions. *J. Immunol.*, 176: 6262–6269.
- Lubberts E., Koenders M.I., van den Berg W.B. (2005) The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res. Ther.*, 7: 29–37.
- Miossec P. (2003) Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: if T cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy. *Arthritis Rheum.*, 48: 594–601.
- Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W. et al. (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, 136: 2348–2457.
- Nakashima T., Takayanagi H. (2008) The dynamic interplay between osteoclasts and the immune system. *Arch. Biochem. Biophys.*, 473: 166–171. [PubMed: 18410741].
- Sarah L. Gaffen (2009) Role of IL-17 in the Pathogenesis of Rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 11(5): 365–370.
- Steinman L. (2007) A brief history of T(H) 17, the first major revision in the T(H) 1/T(H) 2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature Med.*, 13: 139–145.
- Sylvester J., Liacini A., Li W.Q. et al. (2004) Interleukin-17 signal transduction pathways implicated in inducing matrix metalloproteinase-3, -13 and aggrecanase-1 genes in articular chondrocytes. *Cell. Signal.* 16: 469–476. [PubMed: 14709335].
- Tan W., Huang W., Zhong Q. et al. (2006) IL-17 receptor knockout mice have enhanced myelotoxicity and impaired hemopoietic

recovery following gamma irradiation. *J. Immunol.*, 176: 6186–6193. [PubMed: 16670328].

Yang X.O., Pappu B.P., Nurieva R. et al. (2008) T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR-alpha and ROR-gamma. *Immunity*, 28: 29–39. [PubMed: 18164222].

Yao Z., Painter S.L., Fanslow W.C. et al. (1995) Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J. Immunol.*, 155: 5483–5486.

АССОЦИАТИВНІ СВ'ЯЗИ УРОВНЯ ІНТЕРЛЕЙКИНА-17 В СЫВОРОТКЕ КРОВІ С КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПАРАМЕТРАМИ АКТИВНОСТІ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Т.І. Гавриленко, О.В. Шманько,
Ю.В. Белявська**

Резюме. В статтю приведені сучасні дані щодо патогенетичної ролі інтерлейкіна-17 (ІЛ-17), результати власних спостережень щодо асоціативних зв'язків між окремими клінічними та лабораторними параметрами активності ревматоїдного артриту та рівнем ІЛ-17 в сировотці крові. Встановлено, що рівень ІЛ-17 в сировотці крові потенційно здатен відображати ступінь активності аутоімунного запального процесу, таким чином цілеспрямоване впливання на його угнетення може стати перспективним іннова-

ційним напрямком терапії ревматоїдного артриту.

Ключевые слова: ревматоїдний артрит, інтерлейкін-17, патогенез.

ASSOCIATIVE LINKS BETWEEN INTERLEUKIN-17 SERUM LEVEL CLINICAL, LABORATORY ACTIVITY CHARACTERISTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

T.I. Gavrilenko, O.V. Shmanko, Yu.V. Biliavska

Summary. The current data concerning pathogenetic role of interleukin-17 (IL-17) are described and observational results of associative links between clinical, laboratory parameters of rheumatoid arthritis activity and IL-17 serum level are presented in the article. It was defined that IL-17 serum level potentially could reflect the level of autoimmunity process activity and the its purposeful depression could be perspective direction of innovative therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin-17, pathogenesis.

Адреса:

Белявська Юлія Вікторівна
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Фармакоекономічні аспекти застосування препарату Brilique™/Brilinta™

По матеріалам www.astrazeneca.com

Англо-шведська компанія «AstraZeneca plc» повідомила, що згідно з результатами дослідження, проведеного в рамках клінічних випробувань PLATO (A Study of PLATelet Inhibition and Patient Outcomes), застосування препарату Brilique™/Brilinta™ (тикагрелор) у пацієнтів з острым коронарним синдромом більш економічно ефективно, ніж застосування генеричних версій лікарського засобу Plavix™/Плавикс™ (клопидогрел, «sanofi-aventis S.A.»/«Bristol-Myers Squibb Co.»).

Були використані індивідуальні дані хворих, отримані в ході випробувань PLATO за критерієм співвідношення кількості років продовженої життя до її якості (quality-adjusted life year — QALY) відносно застосування 2 препаратів на протязі першого року терапії. Так, вартість терапії за допомогою Brilique™/Brilinta™ становила 2,25 євро (3,22 дол. США) — 3,50 євро (5,01 дол.) в день, а клопидогрел — 0,17 євро (0,24 дол.). Учтивая отримані дані, для пацієнтів з острым коронарним синдромом, застосовують препарат Brilique™/Brilinta™ та ацетилсаліцилову кислоту порівняно з тими, хто приймав клопидо-

грел та ацетилсаліцилову кислоту на протязі 1 року, показатель QALY був на 0,13 вище, при вартості 1 QALY — 2,35 євро (3,360 дол.) — 5,700 євро (8,151 дол.).

Препарат Brilique™/Brilinta™ одобрено в Європі в минулому році. Його лонч уже здійснено на ринках Великої Британії, Данії, Німеччини та Норвегії. Виведення Brilique™/Brilinta™ на інші європейські ринки очікується во второй половині 2011 г. Це лікарське засіб одобрено організацією Scottish Medicines Consortium, яка дає рекомендації щодо застосування препаратів Шотландської державної служби охорони здоров'я, і міністерству охорони здоров'я для реімбурсації в Данії.

В США заявка на одобрення препарату Brilique™/Brilinta™ знаходиться на розгляді. Після реєстрації це лікарське засіб буде маркетуватися під торговим найменуванням Brilinta. Після отримання додаткових результатів випробувань PLATO к 20 липня Управління контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration) повинно прийняти остаточне рішення. Прогнозується, що обсяг продажів цього препарату може перевищити 1 млрд дол.