



## Классические провоспалительные цитокины у больных ревматоидным артритом: иммунологические и клинические взаимосвязи

Лапкина Н. А.<sup>1</sup>, Баранов А. А.<sup>1</sup>, Шутов А. С.<sup>1</sup>, Вологина Ю. А.<sup>1</sup>, Филатова А. В.<sup>1</sup>, Артюхов А. С.<sup>2</sup>

1 — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

2 — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность.** В патогенезе ревматоидного артрита (РА) важную роль играет активация врождённого и приобретённого иммунитета, сопровождающаяся повышенной продукцией «классических» (интерлейкин (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ )) провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости и сыворотке крови.

**Цель исследования.** Определение у больных РА в развёрнутой стадии заболевания концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови, оценка взаимосвязи между ними, клиническими индексами активности заболевания, наличием ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

**Материал и методы.** Обследовано 154 больных РА (41 мужчина и 113) женщин, среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) лет), длительностью заболевания (9,4 (3,0; 13,0) года), серопозитивных 129 (83,8%) по IgM РФ и/или 106 (68,8%) АЦЦП с умеренной или высокой (DAS28-COЭ — 5,40 (4,65; 6,00)) активностью заболевания. Концентрацию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови определяли мультиплексной технологией.

**Результаты.** У больных РА концентрация ИЛ-1 $\beta$  значимо не отличалась от контроля. Значения ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$  были достоверно выше, а ФНО- $\alpha$  — значимо ниже, чем у доноров. Наиболее часто (51,6%) выявлялась гиперпродукция ИЛ-6, реже встречались повышенные уровни ИНФ- $\gamma$  (38,96%), ИЛ-1 $\beta$  (26,62%) и ФНО- $\alpha$  (23,38%). Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между концентрациями всех цитокинов и их высокими значениями. Наиболее сильные взаимосвязи были характерны для ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ . Не отмечено статистически значимых различий уровня цитокинов у пациентов РА позитивных или негативных по IgM РФ и АЦЦП. Концентрация только ИЛ-6 достоверно положительно коррелировала со значениями индексов (DAS28-COЭ, CDAI, SDAI) клинической активности РА ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У больных РА в развёрнутую стадию заболевания наблюдаются различия в уровне и частоте встречаемости высоких значений провоспалительных цитокинов. При наличии тесной взаимосвязи между ними, имеют место определённые отличия в ассоциациях с клиническими индексами и лабораторными показателями активности заболевания.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; цитокины; активность заболевания

**Для цитирования:** Лапкина Н. А., Баранов А. А., Шутов А. С., Вологина Ю. А., Филатова А. В., Артюхов А. С. Классические провоспалительные цитокины у больных ревматоидным артритом: иммунологические и клинические взаимосвязи. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2024;2(3):13-20. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0054>. EDN: JBQWFW.

Поступила: 20.08.2024. В доработанном виде: 14.09.2024. Принята к публикации: 20.09.2024. Опубликовано: 30.10.2024.

## Classical proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis: immunologic and clinical relationships

Natalia A. Lapkina<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>1</sup>, Artem S. Shutov<sup>1</sup>, Ulia A. Vologina<sup>1</sup>, Anna V. Filatova<sup>1</sup>, Aleksandr S. Artyuhov<sup>2</sup>

1 — Yaroslavl state medical university, Yaroslavl, Russian Federation

2 — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation



## Abstract

**Relevance.** Activation of innate and acquired immunity, accompanied by increased production of classical (interleukin (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )) proinflammatory cytokines in synovial fluid and blood serum, plays an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA).

**Objective.** To determine the concentration of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  in RA patients in the advanced stage of the disease, to evaluate the relationship between them, clinical indices of disease activity, the presence of rheumatoid factor (RF), and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP).

**Material and methods.** We examined 154 patients with RA (41 men and 113) who were middle-aged (56.0 (50.0; 64.0) years), disease duration (9.4 (3.0; 13.0) years), seropositive 129 (83.8%) for IgM RF and/or 106 (68.8%) ACCP with moderate to high (DAS28-ESR — 5.40 (4.65; 6.00)) disease activity. The concentration of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  in serum determined by multiplex technology.

**Results.** The concentration of IL-1 $\beta$  was not significantly different between patients with RA and controls. The values of IL-6 and INF- $\gamma$  were significantly higher, and TNF- $\alpha$  — significantly lower than in donors. IL-6 hyperproduction was detected most frequently (51.6%), whereas elevated levels of INF- $\gamma$  (38.96%), IL-1 $\beta$  (26.62%) and TNF- $\alpha$  (23.38%) were less common. Significant positive correlations were observed between the concentrations of all cytokines and their high levels. The strongest correlations were characteristic for IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ . No statistically significant differences in cytokine levels were observed between patients with RA who were positive or negative for IgM-RF and ACCP. The concentration of IL-6 alone significantly positively correlated with the values of the indices (DAS28-ESR, CDAI, SDAI) of RA clinical activity ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** There are differences in the levels and frequencies of proinflammatory cytokines among patients with advanced-stage RA. In the presence of a close relationship between them, there are certain differences in their associations with clinical and laboratory indicators of disease activity.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; cytokines; disease activity

**For citation:** Lapkina NA, Baranov AA, Shutov AS, Vologina UA, Filatova AV, Artyuhov AS. Classical proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis: immunologic and clinical relationships. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2024;2(3):13-20. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0054>. EDN: JBQFWF.

**Received:** 20.08.2024. **Revision received:** 14.09.2024. **Accepted:** 20.09.2024. **Published:** 30.10.2024.

## Введение / Introduction

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание, неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1]. На различных этапах патогенеза болезни происходит активация клеточных, гуморальных звеньев врождённого и приобретённого иммунитета, возникновение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами [2–4]. Избыточная продукция последних в синовиальной жидкости, в кровотоке сопровождается местными и системными воспалительными реакциями, выработкой аутоантител (ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и др.), белков острой фазы воспаления.

Основными «классическими» активно участвующими в иммунопатогенезе РА провоспалительными цитокинами являются интерлейкин (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) [5–7]. Полагают, что они имеют наибольшее патогенетическое значение в развитии клинических проявлений и лабораторных нарушений при РА в ранние сроки заболевания [8–11], а в развёрнутую стадию болезни их роль изучена недостаточно.

## Цель исследования / Objective

Определение у больных РА в развёрнутой стадии заболевания концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$

и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови, оценка взаимосвязи между ними, клиническими индексами активности заболевания, наличием аутоантител (РФ и АЦЦП).

## Материалы и методы / Materials and methods

С разрешения локального этического комитета ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России (Протокол №1 от 29.01.2015) в исследование включено 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, 2010 г.) [12] и развёрнутой стадией заболевания. Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования. Набор пациентов проводился в период с февраля 2015 года по май 2018 года.

Обследованы 41 (26,6%) мужчина и 113 (73,4%) женщин, среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) лет) и длительным течением заболевания (9,4 (3,0; 13,0) года), серопозитивные 129 (83,8%) по IgM РФ и/или 106 (68,8%) АЦЦП. Преобладали II и III рентгенологические стадии болезни: соответственно — 53 (34,4%) и 57 (37,0%) человек. Активность заболевания у всех больных классифицировалась как умеренная или высокая (DAS28-СОЭ — 5,40 (4,65; 6,00) балла). 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды до 10 мг/сут в пересчёте на преднизолон.



Всем пациентам проводилось исследование клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале, подсчет индексов DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, HAQ.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ — иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Сапфир 400, Япония». Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Концентрацию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови определяли мультиметрической технологией с использованием реагентов производства Bio-Rad (США) на анализаторе Bio-PlexTM 200 System (Bio-Rad, США) в лаборатории НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России. Верхняя граница нормы ( $M+3\sigma$ ) при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-1 $\beta$  — 2,18 пг/мл, для ИЛ-6 — 6,87 пг/мл, для ФНО- $\alpha$  — 20,88 пг/мл и для ИНФ- $\gamma$  — 5,33 пг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна — Уитни, а при сравнении трёх и более групп — критерий Краскела — Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

У больных РА концентрация ИЛ-1 $\beta$  составила 0,07 (0,00; 3,72) пг/мл и значимо не отличалась от контроля 0,31 (0,04; 1,64) пг/мл ( $p > 0,05$ ). Значения ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$  были достоверно выше, чем у доноров: соответственно — (7,56 (2,44; 21,17) пг/мл и 1,63 (0,54; 6,87) пг/мл,  $p < 0,001$ ) и (3,55 (1,14; 10,78) пг/мл и 1,78 (0,00; 5,33) пг/мл,  $p < 0,05$ ). Напротив, уровень ФНО- $\alpha$  был значимо ниже, чем в контроле (2,03 (0,67; 20,00) пг/мл и 13,76 (3,89; 20,88) пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Наиболее часто (51,6%) выявлялась гиперпродукция (более  $M+3\sigma$  значений в группе контроля) ИЛ-6, реже встречались повышенные уровни ИНФ- $\gamma$  (38,96%), ИЛ-1 $\beta$  (26,62%) и ФНО- $\alpha$  (23,38%). При этом у больных РА высокие значения ИЛ-6 выявлялись достоверно чаще (79 человек, 51,6%), чем ИНФ- $\gamma$  (60 человек, 38,96%,  $p = 0,03$ ), ИЛ-1 $\beta$  (41 человек, 26,62%,  $p = 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  (36 человек, 23,38%,  $p = 0,001$ ). Частота повышения ИНФ- $\gamma$  (60 человек, 38,96%) также была значимо выше в сравнении с увеличением концентрации ИЛ-1 $\beta$  (41 человек, 26,62%,  $p = 0,02$ ) и ФНО- $\alpha$  (36 человек, 23,38%,  $p = 0,003$ ). Частотные характеристики ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  не различались между собой ( $p > 0,05$ ).

Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между концентрацией цитокинов (табл. 1). Подобная закономерность прослежена и между высокими значениями ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотках крови больных РА. Наиболее сильные взаимосвязи были характерны для ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ . Для ИЛ-6 корреляции с ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  носили менее выраженную силу.

Не отмечено статистически значимых различий концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  у пациентов РА позитивных или негативных по IgM РФ и АЦЦП.

В таблице 2 представлены корреляционные связи между концентрацией изучаемых цитокинов и индексами клинической активности, значениями СОЭ, концентрацией СРБ, уровнем IgM РФ и АЦЦП.

**Таблица 1. Корреляционные связи между концентрациями (пг/мл) и высокими (более  $M+3\sigma$  в контроле) значениями ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  у больных ревматоидным артритом**  
**Table 1. Correlation relationships between concentrations (pg/ml) and high (more than  $M+3\sigma$  in control) values of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  in patients with rheumatoid arthritis**

Показатель	Значения ИЛ-1 $\beta$		Значения ИЛ-6		Значения ФНО- $\alpha$		Значения ИНФ- $\gamma$	
	пг/мл	> $M+3\sigma$	пг/мл	> $M+3\sigma$	пг/мл	> $M+3\sigma$	пг/мл	> $M+3\sigma$
ИЛ-1 $\beta$	—	—	0,42**	0,34**	0,65**	0,64**	0,59**	0,60**
ИЛ-6	0,42**	0,34**	—	—	0,44**	0,34**	0,44**	0,60**
ФНО- $\alpha$	0,65**	0,64**	0,44**	0,34**	—	—	0,54**	0,53**
ИНФ- $\gamma$	0,59	0,60**	0,44**	0,26*	0,54**	0,53**	—	—

Примечания: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

**Таблица 2. Корреляционные связи между концентрацией цитокинов и показателями клинической и лабораторной активности ревматоидного артрита, значениями аутоантител**  
**Table 2. Correlation relationships between cytokine concentrations and clinical and laboratory activity indicators of rheumatoid arthritis, autoantibody values**

Показатель	DAS28-СОЭ	CDAI	SDAI	СОЭ	СРБ	IgM РФ	АЦЦП
ИЛ-1 $\beta$	-0,03	0,00	0,01	0,11	0,12	0,14	0,10
ИЛ-6	0,17*	0,20*	0,20*	0,11	0,08	0,13	0,07
ФНО- $\alpha$	0,04	0,02	0,04	0,20*	0,12	0,16	-0,05
ИНФ- $\gamma$	0,05	0,10	0,11	0,17*	0,14	0,19*	0,15

Примечание: \* $p < 0,05$ .

Среди всех изучаемых цитокинов только концентрация ИЛ-6 достоверно положительно коррелировала с индексами (DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI) клинической активности РА ( $p < 0,05$  во всех случаях). Уровень ФНО- $\alpha$  был связан со значениями СОЭ ( $r = 0,20$ ,  $p < 0,05$ ), а ИНФ- $\gamma$  — с СОЭ ( $r = 0,17$ ,  $p < 0,05$ ) и IgM РФ ( $r = 0,19$ ,  $p < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-1 $\beta$  не коррелировала ни с одним из указанных показателей.

### Обсуждение / Discussion

В настоящей работе с помощью мультиплексного анализа мы провели измерение концентрации четырёх «классических» (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с умеренной/высокой активностью РА в развёрнутую стадию заболевания. Полагают, что при одномоментном исследовании нескольких аналитов данная методика имеет преимущества перед униклексными методами (стандартный ИФА) лабораторной диагностики. Это связано с исключением при мультиплексных технологиях ряда ошибок, характерных для ИФА, на преаналитическом (хранение биологического материала, стабильность концентрации цитокинов при повторных эпизодах оттаивания/замораживания биологического материала) и аналитическом (ошибки технические персонала, использование тест-систем разных производителей и др.) этапах исследования [13]. Это позволяет получить наиболее точную информацию о взаимосвязях цитокинов между собой, их участии в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний, включая РА [14, 15].

Нами установлено, что у больных РА, в сравнении с донорами, наблюдался достоверно более высокий уровень ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$ . Кроме того, среди всех изучаемых показателей гиперпродукция ИЛ-6 преобладала над другими провоспалительными цитокинами — ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Выявляемость высоких значений ИНФ- $\gamma$  также превалировала над ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , а частота повышения последних не отличалась между собой.

ИЛ-6 считается одним из ключевых цитокинов, участвующим в иммунопатогенезе РА [6, 7].

Большинство авторов при РА отмечают увеличение его концентрации в сыворотке крови и её связь с индексами клинической активности болезни, повышением уровня лабораторных маркеров острофазового ответа организма. На фоне эффективной терапии стандартными БПВП (метотрексат, лефлуномид) [9, 16], таргетными синтетическими БПВП (ингибиторы янус-киназ) [17, 18] и генно-инженерными биологическими препаратами отмечается нормализация его концентрации, коррелирующая со снижением активности заболевания [9, 11, 15, 19, 20].

Другим цитокином, увеличение концентрации которого в сыворотке крови больных с развёрнутой стадией РА, в сравнении с контролем, обнаружено нами был ИНФ- $\gamma$ . Полагают, что повышение его уровня особенно характерно для ранних стадий развития болезни [8], а изначально высокие значения ИНФ- $\gamma$  достоверно снижаются на фоне эффективной терапии таргетными синтетическими БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами [18, 20, 21].

Несмотря на важную роль ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в патогенезе РА [3, 5], данные литературы, посвящённые определению их концентрации противоречивы. Так, на фоне повышения ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$  у больных РА, в сравнении со здоровыми донорами, в сыворотке крови обнаружено как значимое снижение [19], так и увеличение уровня ИЛ-1 $\beta$  [16, 22]. Отдельные исследователи не выявили различий в значениях данного цитокина между больными РА и контролем [20], что отмечено и нами.

Как правило, у больных РА уровень ФНО- $\alpha$  выше, чем у доноров [16, 22, 23]. Однако, в ряде публикаций отмечено, что, хотя его значения были повышены при РА, они достоверно не отличались от контроля [19, 20]. В нашем исследовании концентрация ФНО- $\alpha$  была значимо ниже при РА. Выявленные различия могут быть связаны с клиническими особенностями обследованных групп больных. Так, повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  наблюдается на ранних стадиях РА [8, 9], а нашу группу больных составили пациенты с развёрнутой стадией болезни. В тоже время, Новиков А. А.





и соавт. [24], в развёрнутую стадию РА выявили увеличение в сыворотке крови концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

Показано, что у больных с ранним РА при высоких значениях IgM РФ и АЦЦП, в сравнении с группой пациентов с отсутствием или низкой концентрацией данных аутоантител, наблюдается увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ6, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  [25, 26]. Однако нами в развёрнутую стадию заболевания не отмечено подобной закономерности.

Полагают, что при РА одномоментно наблюдается повышение нескольких цитокинов, что отмечено и нами. Цитокины формируют сложную сеть взаимодействий между собой и в разные периоды течения иммуновоспалительного процесса оказывают как стимулирующее, так и тормозящее влияние на продукцию друг друга [3, 4, 13]. Как правило, при РА классические провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ6, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) вырабатываются макрофагами и фибробластоподобными синовиоцитами, которые наряду с Th1, Th2 и Th17-лимфоцитами, В-лимфоцитами, дендритными клетками, активно участвуют в патогенезе заболевания [4]. При этом ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  действуют синергично и усиливают эффекты ИЛ-6 в развитии системного воспаления [7]. В настоящей работе уровень и высокие значения каждого из исследуемого цитокина достоверно положительно коррелировали между собой. Наиболее сильные взаимосвязи были характерны для ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , а для ИЛ-6 корреляции с ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  носили менее выраженную силу.

По данным многофакторного анализа повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в наибольшей мере связано с высокой/умеренной активностью РА, определяемой по DAS28 [22]. Они составляют основу прогностической модели оценки активности РА, рассчитываемую по разработанной авторами формуле с достоверным коэффициентом корреляции значений с DAS28 равным 0,38. Однако, среди всех изучаемых нами цитокинов только концентрация ИЛ-6 достоверно коррелировала со значениями индексов (DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI) клинической активности РА. Различия между результатами исследований могут быть обусловлены низкими, практически следовыми количествами ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке и плазме крови,

коротким периодом полураспада (ИЛ-1 $\beta$  — 21 минута, ФНО- $\alpha$  — 18,2 минуты), динамических процессов их секреции (связывание с растворимыми рецепторами и др.), отсутствием чётких связей с активностью болезни (ИНФ- $\gamma$ ) [13]. Всё это оказывает влияние на точность измерения аналита и интерпретацию полученных результатов.

В целом, несмотря на важную роль ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  в патогенезе РА, динамическое определение их концентрации с целью оценки клинической активности болезни и контроля эффективности проводимой терапии в реальной клинической практике, в отличие от ИЛ-6, не имеет преимуществ перед исследованием СОЭ и СРБ. В тоже время, дополнительное определение ИЛ-6 в биологических жидкостях (сыворотка или плазма крови) важно для решения задач динамического наблюдения больных РА. Оно обусловлено его концентрацией в исследуемых образцах биоматериала, достаточной для его определения с помощью ИФА, мультиплексных или других технологий, длительным периодом полураспада (15,5 часа), непосредственным участием в реализации острофазового ответа организма и доказанной положительной связью с индексами клинической активности РА. Однако на фоне терапии РА ингибиторами рецепторов ИЛ-6 или самого ИЛ-6 более предпочтительно использовать индексы клинической активности болезни (DAS-28 и CDAI), а не измерение концентрации данного цитокина.

## Заключение / Conclusion

Результаты настоящего исследования продемонстрировали определённые различия в концентрации и частоте встречаемости высоких значений четырёх «классических» провоспалительных цитокинов. Выявлены тесные взаимосвязи между ними, а также отличия в ассоциациях с клиническими индексами и лабораторными показателями активности заболевания у больных РА в развёрнутой стадии заболевания с умеренной/высокой активностью. Дальнейшее уточнение роли провоспалительных цитокинов в патогенезе РА на различных стадиях болезни способствует выделению его клинико-иммунологических субтипов и расширяет возможности персонализированной терапии этого заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Financing

The work was carried out without sponsorship.



### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Лапкина Н. А. — концепция и дизайн исследования, оформление рукописи; Баранов А. А. — анализ релевантных научных публикаций по теме исследования, оформление рукописи; Шутов А. С., Вологина Ю. А., Филатова А. В. — сбор и обработка материала, оформление рукописи; Артюхов А. С. — сбор и обработка материала.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лапкина Наталья Александровна** — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** lanaal@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

РИНЦ SPIN-код: 6732-4828

**Баранов Андрей Анатольевич** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

**e-mail:** bara\_aa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

РИНЦ SPIN-код: 4497-7008

**Шутов Артем Сергеевич** — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

**e-mail:** artemka110886@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9079-5948>

**Вологина Юлия Александровна** — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

**e-mail:** julia\_vologina@mail.ru

**Филатова Анна Валерьевна** — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической, лабораторной диагностики и медицинской биохимии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

**e-mail:** volannd@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0004-6127-4678>

### Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Lapkina NA — concept and design of the study, manuscript design; Baranov AA — analysis of relevant scientific publications on the research topic, manuscript design; Shutov AS, Vologina UA, Filatova AV — collection and processing of material, manuscript design; Artyukhov AS — collection and processing of material.

### ABOUT THE AUTHORS

**Natalia A. Lapkina** — Cand. Sci. (Med.), Associate professor at Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** lanaal@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

RSCI SPIN-code: 6732-4828

**Andrey A. Baranov** — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**e-mail:** bara\_aa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

RSCI SPIN-code: 4497-7008

**Artem S. Shutov** — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**e-mail:** artemka110886@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9079-5948>

**Ulia A. Vologina** — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**e-mail:** julia\_vologina@mail.ru

**Anna V. Filatova** — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**e-mail:** volannd@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0004-6127-4678>

**Артюхов Александр Сергеевич** — к. б. н., научный сотрудник ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: alexanderartyuhov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

РИНЦ SPIN-код: 3674-4327

**Aleksandr S. Artyuhov** — Cand. Sci. (Biol.), Researcher at Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

e-mail: alexanderartyuhov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

RSCI SPIN-code: 3674-4327

## Список литературы / References

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
2. Chen SJ, Lin GJ, Chen JW, et al. Immunopathogenic mechanisms and novel immune-modulated therapies in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6):1332. doi: 10.3390/ijms20061332.
3. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420.
4. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm* (2020). 2024;5(3):e509. doi: 10.1002/mco2.509.
5. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):71-82. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptova M.A., Nasonov E.L. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420.
6. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
7. Jarlborg M, Gabay C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*. 2022; 149:155742. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155742.
8. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимова А.Н., и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):111-116. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Gerasimova A.N., et al. Multi-parameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):111-116. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2013-636.
9. Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н., 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):254-262. [Avdeeva A.S., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):254-263. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262.
10. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017; 389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
11. Рыбакова В.В., Авдеева А.С., Дибров Д.А., Насонов Е.Л. Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):72-79. [Rybakova V.V., Avdeeva A.S., Dibrov D.A., Nasonov E.L. Relationship of cytokine level dynamics with longterm results of early rheumatoid arthritis therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):72-79 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2022-72-79.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
13. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021; 8(15):e2004433. doi: 10.1002/adv.202004433.
14. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):324-338. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.



Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-338 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338.

15. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В. Мультиплексный анализ лабораторных биомаркеров в оценке эффективности тоцилизумаба при лечении ревматоидного артрита. *Медицинский алфавит*. 2020; (31): 16–20. [Novikov A.A., Alexandrova E.N., Lukina G.V. Multiplex analysis of laboratory biomarkers in assessing the effectiveness of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2020; (31): 16–20. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2020-31-16-20.
16. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019;13(3):22–29. [Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Trofimov E.A., et al. Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):22–29. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-22-29.
17. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2013; 175: 208–214. DOI:10.1111/cei.12234.
18. Li Y, Yuan L, Yang J, et al. Changes in serum cytokines may predict therapeutic efficacy of tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019:5617431. doi: 10.1155/2019/5617431.
19. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Попкова Т.В., и др. Роль мультиплексного анализа в оценке эффективности ритуксимаба при лечении ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):51-57. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Popkova T.V., et al. Role of multiplex analysis in the evaluation of the efficacy of rituximab during treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):51-57. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2011-1461.
20. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., и др. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):368-375. [Borisova M.A., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., et al. The effect of abatacept on blood biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):368-375 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2017-368-375.
21. Marti L, Golmia R. Alterations in cytokine profile and dendritic cells subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients before and after biologic therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:334-42. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04740.x.
22. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимова А.Н., и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):591–5. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Gerasimova A.N., et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):591–5 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595.
23. Umemura M, Isozaki T, Ishii S, et al. Reduction of serum ADAM17 level accompanied with decreased cytokines after abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Biomed Sci*. 2014;10(4):229-35.
24. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. *Альманах клинической медицины*. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Lukina G.V. Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):393–9. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058.
25. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, 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;66:712–9. doi: 10.1136/ard.2006.054924.
26. Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н., и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. [Avdeeva A.S., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):385–390 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-385-390.