

Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите

Авдеева А.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н.,
Каратеев Д.Е., Смирнов А.В., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л.

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 07.05.15

Цель — оценить взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания, уровнем аутоантител, деструктивными изменениями суставов у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА).
Материал и методы. Обследовано 45 больных ранним РА (в том числе 35 женщин), медиана возраста — 53,5 [46; 59,5] года, длительности заболевания — 7,0 [4,0; 11,5] мес, DAS28 — 5,8 [4,9; 6,4]; 91% больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ), 96% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP.

Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался модифицированный метод Sharp.
Результаты и обсуждение. В группе больных с высокой активностью заболевания ($n=30$, DAS28 $>5,1$) регистрировался более высокий уровень (пг/мл) интерлейкина 6 (ИЛ6) — 62,3 [36,1; 127,5] и IP10 — 6367,8 [3682,7; 10691,3], по сравнению с пациентами с умеренной/низкой активностью болезни ($n=15$; DAS28 $\leq 5,1$) — 35,8 [13,4; 64,2] и 3222,6 [1881,0; 5671,9] соответственно ($p < 0,05$).

Среди пациентов, высокопозитивных по IgM РФ, регистрировался более высокий уровень провоспалительных цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, интерферона γ , фактора некроза опухоли α ; хемокина — моноцитарного хемотаксического белка 1 и факторов роста: ИЛ7 и васкулоэндотелиального фактора роста — 4,8 [2,8; 19,3], 23,0 [7,1; 55,8], 64,2 [41,6; 170,5], 52,2 [30,9; 126,9], 2,4 [0,2; 11,2], 210,8 [119,9; 584,2], 90,7 [42,7; 307,9], 57,5 [26,1; 93,8], 54,9 [37,1; 123,7], 143,3 [70,6; 249,6], по сравнению с негативными/низкопозитивными по IgM РФ пациентами: 2,3 [1,9; 3,1], 4,9 [2,9; 16,8], 24,9 [20,4; 45,4], 25,6 [19,9; 57,1], 0,2 [0,01; 1,65], 94,4 [86,3; 138,9], 37,3 [23,6; 47,7], 20,9 [12,3; 33,9], 32,6 [28,1; 37,8], 74,2 [53,5; 147,6] соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Пациенты с ранним РА имеют достоверные различия показателей цитокинового профиля в зависимости от активности заболевания и уровня аутоантител в сыворотке крови.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; аутоантитела; деструкция суставов; цитокиновый профиль.
Для ссылки: Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):385–390.

AN ASSOCIATION OF CYTOKINE LEVELS WITH DISEASE ACTIVITY, AUTOANTIBODY LEVELS, AND JOINT DESTRUCTIVE CHANGES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.A., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Karateev D.E., Smirnov A.V., Luchikhina E.L., Nasonov E.L.

Objective: to assess the association of cytokine profile measures with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Forty-five patients, including 35 women, with early RA were examined. Their median age was 53.5 [46; 59.5] years; the duration of the disease — 7.0 [4.0; 11.5] months; DAS28 — 5.8 [4.9; 6.4]; 91 and 96% of the patients were positive for rheumatoid factor (RF) and anticyclic citrullinated peptide antibodies, respectively. Serum cytokine concentrations were estimated using the xMAP multiplex technology. The modified Sharp method was employed to quantify radiographic changes.

Results and discussion. A group of 30 patients with high disease activity (DAS28 >5.1) had higher levels of interleukin (IL)-6 (62.3 [36.1; 127.5] pg/ml) and IP-10 (6367.8 [3682.7; 10691.3] pg/ml) than 15 patients with moderate/low disease activity (DAS28 ≤ 5.1) (35.8 [13.4; 64.2] and 3222.6 [1881.0; 5671.9] pg/ml, respectively, $p < 0.05$).

The patients highly positive for IgM RF had higher levels (pg/ml) of proinflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, interferon- γ , and tumor necrosis factor- α ; the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and the growth factors IL-7 and vascular endothelial growth factor (4.8 [2.8; 19.3], 23.0 [7.1; 55.8], 64.2 [41.6; 170.5], 52.2 [30.9; 126.9], 2.4 [0.2; 11.2], 210.8 [119.9; 584.2], 90.7 [42.7; 307.9], 57.5 [26.1; 93.8], 54.9 [37.1; 123.7], and 143.3 [70.6; 249.6] pg/ml) than those who were negative/lowly positive for IgM RF (2.3 [1.9; 3.1], 4.9 [2.9; 16.8], 24.9 [20.4; 45.4], 25.6 [19.9; 57.1], 0.2 [0.01; 1.65], 94.4 [86.3; 138.9], 37.3 [23.6; 47.7], 20.9 [12.3; 33.9], 32.6 [28.1; 37.8], 74.2 [53.5; 147.6], respectively ($p < 0.05$)).

Conclusion. There are significant differences in cytokine profile measures in patients with early RA in relation to disease activity and serum autoantibody levels.

Key words: early rheumatoid arthritis; autoantibodies; joint destruction; cytokine profile.

For reference: Avdeeva AA, Novikov AA, Aleksandrova EN, 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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-385-390>

Ревматоидный артрит (РА) — системное воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспали-

ем синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани [1, 2]. Изучение патогенеза РА,

а следовательно, и разработка схем терапии значительно затруднены в связи с гетерогенностью патогенетических механизмов РА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях, что определяет многообразие клинических и иммунологических проявлений данного заболевания.

По современным представлениям, в патогенезе РА участвуют различные клетки и эффекторные молекулы иммунной системы, однако ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4+Т-хелперные (Th) клетки, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции цитокинов [3–5]. Важной особенностью активации CD4+Т-лимфоцитов является поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Именно с эффектами провоспалительных цитокинов связывают развитие основных клинических симптомов заболевания: появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений [5]. Центральное место в развитии воспаления при РА занимают: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ряд других [6–18]. Уровень провоспалительных цитокинов при РА коррелирует с активностью воспаления и отражает тяжесть заболевания, а также дальнейший прогноз. Однако большинство цитокинов в разные моменты времени могут оказывать стимулирующее или тормозящее влияние на продукцию других цитокинов, в связи с чем в настоящее время существует концепция «цитокиновой сети» [19, 20], согласно которой наблюдается саморегуляция выработки про- и противовоспалительных цитокинов. От баланса между разными функциональными группами цитокинов в конкретный момент времени будут зависеть степень воспаления и выраженность клинических симптомов заболевания, в связи с чем наиболее информативно оценивать цитокиновый профиль в целом. Изучение цитокинового

профиля при раннем РА может позволить разграничить подтипы РА на молекулярном уровне для лучшего понимания механизмов патогенеза заболевания и разработки эффективных методов терапии.

Цель исследования – оценить взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания, уровнем аутоантител, деструктивными изменениями суставов у пациентов с ранним РА

Материал и методы

Обследовано 45 больных с ранним РА [21], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в исследование РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрит) [22]. Клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания около 7 мес, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I или II рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. До включения в исследование пациенты не получали предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами (ГК).

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрэну (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высокопозитивные ($>45,0$ МЕ/мл), низкопозитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные ($\leq 15,0$ МЕ/мл) уровни IgM РФ. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 Ед/мл). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови: ИЛ1 β , антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ра), ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов (ФРФ-basic), Г-КСФ, ГМ-КСФ, интерферон γ (ИФН γ), ИФН γ -индуцибельный белок (IP10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МХБ1), МИБ1 α , МИБ1 β , тромбоцитарный фактор роста (ТФР) bb, RANTES (хемокин, выделяемый Т-клетками при активации), ФНО α , васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) – определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ1 β – 10,2; ИЛ1Ра – 1287,4; ИЛ2 – 153,6; ИЛ4 – 10,9; ИЛ5 – 10,6; ИЛ6 – 39,6; ИЛ7 – 287,7; ИЛ8 – 50,2; ИЛ9 – 307,5; ИЛ10 – 554,6; ИЛ12 – 53,6; ИЛ13 – 110,4; ИЛ15 – 66,8; ИЛ17 – 471,3; эотаксин – 1616; ФРФ-basic – 71,8; Г-КСФ – 52,5; ГМ-КСФ – 261,1; ИФН γ – 4298,7; IP10 – 20 219,7; МХБ1 – 280,1; МИБ1 α – 42,7; МИБ1 β – 165,9; ФНО α – 145,9; ВЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70 °С.

Исходная характеристика пациентов (n=45)

Показатель	Значения
Пол, м/ж, n	10/35
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	53,5 [46,0; 59,5]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [4,0; 11,5]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	11,1/84,4/4,5/0
Функциональный класс (I/II/III/IV), %	24,4/66,7/8,9/0
DAS28, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,9; 6,4]
HAQ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,25; 2,0]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	27,0 [9,7; 61,0]
IgM РФ, МЕ/мл	108,0 [32,2; 245,0]
Me [25-й; 75-й перцентили], уровень:	
– негативных, n (%)	4 (8,9)
– низкопозитивных, n (%)	10 (22,2)
– высокопозитивных, n (%)	31 (68,9)
АЦЦП, Ед/мл (n=25), Me [25-й; 75-й перцентили], уровень:	385,1 [200,0; 500,0]
– негативных, n (%)	2 (4,4)
– низкопозитивных, n (%)	3 (6,7)
– высокопозитивных, n (%)	40 (88,9)

Регистрировали число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, общую оценку состояния здоровья больным по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общую оценку активности болезни врачом по ВАШ. Активность РА определяли по индексам DAS28, SDAI, CDAI.

Для анализа были доступны данные рентгенологического обследования 41 пациента. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался модифицированный метод Шарпа [23].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена, кластерный анализ – методом двухходового объединения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Концентрации цитокинов были переведены в логарифмы, на рис. 1 представлены натуральные логарифмы медианы их концентраций.

Результаты

У пациентов, включенных в исследование, значения индексов DAS28 (5,8 [4,9; 6,4]), SDAI (36,9 [21,6; 42,6]) и CDAI (30,0 [18,4; 38,8]) соответствовали высокой активности заболевания. При этом число больных с высокой активностью по DAS28 составляло 30 (66,7%), по SDAI – 29 (64,4%) и по CDAI – 29 (64,4%). Повышенный уровень СРБ и СОЭ регистрировались соответственно у 37 (82,2%) и 23 (51,1%) пациентов.

У больных РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ12, ФНО α), хемокинов (IP10, МИБ1 β , ИЛ8) и факторов роста (ИЛ7, ТФР β) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$; см. рис. 1). Была выявлена положительная корреляция базальных уровней: ИЛ1 β с СРБ ($r=0,32$; $p=0,03$); ИЛ6 с ЧПС28 ($r=0,36$; $p=0,02$), DAS28 ($r=0,41$; $p=0,006$), SDAI ($r=0,36$; $p=0,02$), СРБ ($r=0,48$; $p=0,001$); IP10 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 ($r=0,49$; $p=0,001$), а также уровня ВЭФР с DAS28 ($r=0,29$; $p=0,049$).

Взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания. В зависимости от активности заболевания все пациенты были разделены на две подгруппы: с высокой и умеренной/низкой активностью патологического процесса. В группе больных с высокой воспалительной активностью ($n=30$; DAS28 $>5,1$) регистрировался более высокий уровень ИЛ6 (62,3 [36,1; 127,5]) и IP10 (6367,8 [3682,7; 10691,3]) по сравнению с пациентами с умеренной/низкой активностью болезни (35,8 [13,4; 64,2] и 3222,6 [1881,0; 5671,9] соответственно, $n=15$; DAS28 $\leq 5,1$; $p < 0,05$).

Взаимосвязь с уровнем аутоантител. В зависимости от уровня IgM РФ все больные были разделены на группы: с высокопозитивным результатом теста ($n=31$) и негативным/низкопозитивным ($n=14$). Достоверных различий демографических показателей, активности заболевания, уровня острофазовых показателей в этих группах не выявлено. Среди пациентов, высокопозитивных по IgM РФ, регистрировался более высокий уровень провоспалительных цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ15, ИФН γ , ФНО α ; хемокинов: МХБ1 и факторов роста: ИЛ7 и ВЭФР (4,8 [2,8;

19,3], 23,0 [7,1; 55,8], 64,2 [41,6; 170,5], 52,2 [30,9; 126,9], 2,4 [0,2; 11,2], 210,8 [119,9; 584,2], 90,7 [42,7; 307,9], 57,5 [26,1; 93,8], 54,9 [37,1; 123,7], 143,3 [70,6; 249,6]) по сравнению с негативными/низкопозитивными по IgM РФ пациентами: 2,3 [1,9; 3,1], 4,9 [2,9; 16,8], 24,9 [20,4; 45,4], 25,6 [19,9; 57,1], 0,2 [0,01; 1,65], 94,4 [86,3; 138,9], 37,3 [23,6; 47,7], 20,9 [12,3; 33,9], 32,6 [28,1; 37,8], 74,2 [53,5; 147,6] соответственно ($p < 0,05$; рис. 2). Необходимо отметить, что все высокопозитивные по IgM РФ пациенты были высокопозитивны и по АЦЦП в сыворотке крови. Достоверных различий цитокинового профиля в зависимости от уровня АЦЦП выявлено не было, что, вероятно, связано с малым числом серонегативных по АЦЦП пациентов в нашей группе больных ($n=2$).

Взаимосвязь с деструктивными изменениями суставов.

Эрозии мелких суставов кистей и стоп выявлены у 24 (58,5%) больных. Медиана суммарного счета Шарпа – ван дер Хейде составила 61 [27; 85], количества эрозий – 1 [0; 4], количества сужений суставных щелей – 57 [27; 79]. Была выявлена положительная корреляция числа эрозий с уровнем ИЛ1 β ($r=0,3$; $p=0,04$) и ВЭФР ($r=0,4$; $p=0,007$). В зависимости от наличия эрозивного процесса все пациенты были разделены на две группы. В группе больных с наличием эрозий ($n=24$) регистрировался более высокий уровень ИЛ1 β , ИФН γ и ВЭФР (3,9 [2,9; 16,9], 196,0 [124,3; 663,6] и 154,2 [92,6; 345,9]), а также более низкий уровень МИБ1 α (124,4 [95,8; 166,2]) по сравнению с пациентами без эрозивного поражения суставов: 2,5 [2,3; 3,4], 95,3 [89,9; 222,3], 82,8 [53,5; 143,3] и 166,6 [132,8; 187,2] соответственно ($p < 0,05$).

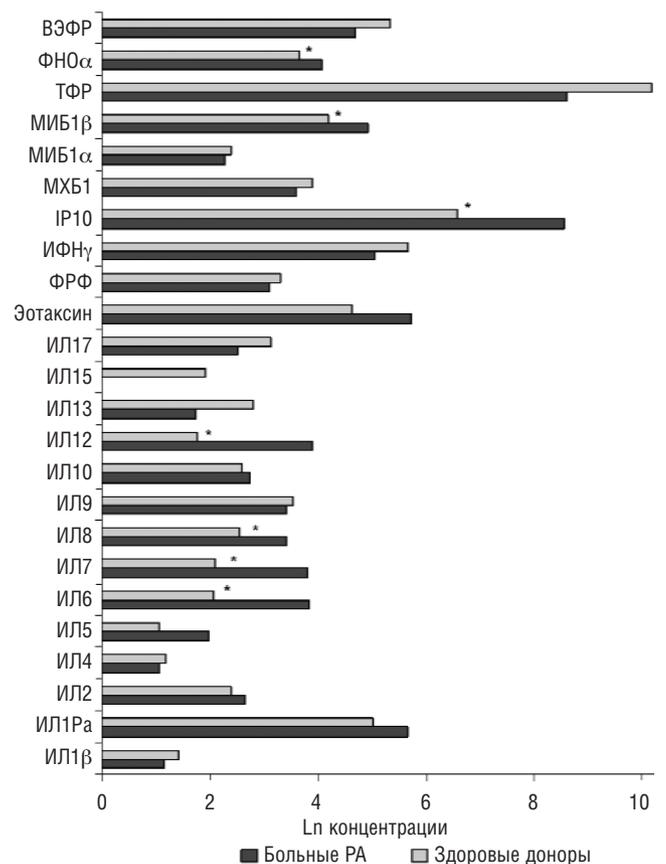


Рис. 1. Цитокиновый профиль больных РА и здоровых доноров; * $p < 0,05$ по сравнению с донорами

Отдельно мы проанализировали взаимосвязь показателей цитокинового профиля с уровнями аутоантител в сыворотке крови. Был продемонстрирован более высокий уровень провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста среди пациентов, серопозитивных по IgM РФ. Сходные данные были представлены W. Hueber и соавт. [25], изучавшими показатели цитокинового профиля у 56 пациентов с ранним РА. Авторами было выделено два кластера: с высоким и низким уровнем показателей цитокинового профиля. Среди пациентов, составивших первый кластер, регистрировались повышенные значения IgM РФ (285,0 МЕ/мл) и АЦЦП (472,2 Ед/мл) по сравнению с пациентами второй группы (32,1 и 28,0 соответственно; $p < 0,05$). Отдельно необходимо остановиться на данных H. Kokkonen и соавт. [40], которые исследовали образцы сывороток 86 пациентов с РА, полученные в среднем за 3,3 года до дебюта заболевания. До появления клинических признаков РА концентрация провоспалительных цитокинов была повышена у 50 пациентов; регистрировалась взаимосвязь между уровнем АЦЦП и Th2- ($\chi^2=14,6$; $p < 0,0001$), Th1- ($\chi^2=5,6$; $p < 0,05$) и Th17-цитокинами ($\chi^2=4,06$; $p < 0,05$). Частота повышения уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста увеличивалось к дебюту заболевания, однако уже за 3 года до начала болезни регистрировалось повышение уровней ИЛ1 β , ИЛ9, ИЛ10, эотаксина, GM-KCФ, ФРФ, IP10. Авторы установили корреляционную взаимосвязь между уровнем IgM РФ и концентрацией ВЭФР, Г-КСФ, МХБ1 ($r=0,48$), а также более высокий уровень ИЛ1 α , ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13, ИЛ17 в группе пациентов, серопозитивных по IgM РФ.

Повышение уровня аутоантител и провоспалительных цитокинов за несколько лет до развития клинических проявлений РА отмечалось и в других работах. Предполагают, что начало терапии именно в этот период может значительно улучшить исход болезни, а возможно, даже предотвратить ее развитие. J. Sokolove и соавт. [41] проанализировали уровень антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) и провоспалительных цитокинов в образцах сывороток, взятых у пациентов до развития типичных клинических проявлений заболевания. По данным авторов, наличие АЦБ ассоциируется с развитием субклинического воспаления, проявляющегося повышением уровня ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, что впоследствии ведет к развитию типичных клинических проявлений РА. Была установлена взаимосвязь между повышением уровня и расширением спектра выявляемых АЦБ и содержанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В нашей работе была выявлена взаимосвязь между уровнем IgM РФ и содержанием основных провоспалительных цитокинов в сыворотке, однако необходимо учитывать, что все пациенты, высокопозитивные по IgM РФ, были также высокопозитивны по АЦЦП. Нам не удалось проанализировать взаимосвязь уровня АЦЦП с содержанием провоспалительных

цитокинов в связи с малым количеством серонегативных по АЦЦП пациентов в нашей группе больных.

Отдельно необходимо обсудить влияние высокой концентрации IgM РФ на уровень показателей цитокинового профиля. W. Hueber и соавт. [25] проанализировали уровни провоспалительных цитокинов в сыворотках пациентов с удаленным РФ. В ряде образцов были выявлены достоверно более низкие значения показателей цитокинового профиля, однако при детальном изучении уровней провоспалительных цитокинов в сыворотках пациентов, высокопозитивных по РФ, у части из них были выявлены крайне низкие уровни ряда исследуемых показателей. P. Eastman и соавт. [42] не отметили существенного влияния высоких концентраций IgM РФ на точность определения содержания цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости при использовании мультиплексных технологий. Следует отметить, что удаление/блокировка ряда антител может привести к значительному снижению определяемых уровней всех исследуемых биомаркеров. H. Kokkonen и соавт. [40], проводившие удаление/блокировку IgM РФ из плазмы крови, используя HeteroBlock и протеин-L, согласно рекомендациям K. Raza и соавт. [43], установили, что данные, полученные после использования этих реагентов, не поддаются сопоставлению. В этой же работе методом «mismatch simplex sandwich» убедительно показано отсутствие влияния IgM РФ на результаты исследований при использовании оригинальных реагентов Bio-Plex Pro Human Cytokine Standard Group I 27-Plex. Представленные данные свидетельствуют, что при определении цитокинов в биологических жидкостях пациентов с РА технологией xMAP использование магнитных микросфер, автоматизированной отмывки и большая степень разведения сыворотки приводят к кардинальному снижению влияния IgM РФ на результаты исследования.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между показателями цитокинового профиля, активностью заболевания и развитием деструктивных изменений суставов при раннем РА. Также необходимо подчеркнуть, что потенциально более тяжелое течение заболевания у серопозитивных по IgM РФ и АЦБ пациентов, видимо, связано с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в данной группе больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. ЕЛ Насонова, ВА Насоновой. 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 guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекоменда-

1. дации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
3. Choy E. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:510–8.
4. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;344:907–16. doi: 10.1038/nature01661

5. McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:429–42. doi: 10.1038/nri2094
6. Dayer J, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med.* 1985;162(6):2163–8. doi: 10.1084/jem.162.6.2163
7. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1717–25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
8. Schottelius AJ, Moldawer LL, Dinarello CA, et al. Biology of tumor necrosis factor- α -implications for psoriasis. *Exp Dermatol.* 2004;13(4):193–222. doi: 10.1111/j.0906-6705.2004.00205.x
9. Victor FC, Gottlieb AB, Menter A. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dermatol.* 2003 Sep-Oct;21(5):392–7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.08.015
10. Taha A, Grant V, Kelly R. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. *Postgrad Med J.* 2003;79(929):159–63. doi: 10.1136/pmj.79.929.159
11. Rothe L, Collin-Osdoby P, Chen Y, et al. Human osteoclasts and osteoclast-like cells synthesize and release high basal and inflammatory stimulated levels of the potent chemokine interleukin-8. *Endocrinology.* 1998;139(10):4353–63.
12. Romano M, Polentarutti N, Fruscella P, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity.* 1997;6:315–25. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80334-9
13. Lally F, Smith E, Filer A, et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3460–9. doi: 10.1002/art.21394
14. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370:1861–74. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3
15. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl. 3):81–90. doi: 10.1186/ar575
16. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:203. doi: 10.1186/ar2110
17. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone.* 2003;32:1–7. doi: 10.1016/S8756-3282(02)00915-8
18. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1521–9. doi: 10.1002/art.11143
19. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell.* 1996;85:307–10. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81109-5
20. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397–440. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397
21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
22. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
23. Van der Heijde D, Boers M, Lassere M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:726–30.
24. Alex P, Szodoray P, Knowlton N, et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2007;25:584–92.
25. Hueber W, Tomooka B, Zhao X, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactiv-ity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:712–9. doi: 10.1136/ard.2006.054924
26. 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;64:1730–9. doi: 10.1002/art.34330
27. Astry B, Venkatesha S, Moudgil K. Temporal cytokine expression and the target organ attributes unravel novel aspects of autoimmune arthritis. *Indian J Med Res.* 2013;138:717–31.
28. Каратеев ДЕ. Ангиогенез при ревматоидном артрите. Вестник РАМН. 2003;7:47–51 [Karateev DE. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Vestnik RAMN.* 2003;7:47–51 (In Russ.)].
29. Marrelli A, Cipriani P, Liakouli V, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation? *Autoimmun Rev.* 2011;10:595–8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.020
30. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol.* 2009;90:249–61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x
31. Lu Q, Lu S, Gao X, et al. Norisoboldine, an alkaloid compound isolated from *Radix linderae*, inhibits synovial angiogenesis in adjuvant-induced arthritis rats by moderating Notch1 pathway-related endothelial tip cell phenotype. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012;237:919–32. doi: 10.1258/ebm.2012.011416
32. Tanaka K, Morii T, Weissbach L, et al. Treatment of collagen-induced arthritis with recombinant plasminogen-related protein B: a novel inhibitor of angiogenesis. *J Orthop Sci.* 2011;16:443–50. doi: 10.1007/s00776-011-0091-x
33. Yoo SA, Bae DG, Ryoo JW, et al. Arginine-rich anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF-stimulated productions of TNF- α and IL-6 by human monocytes. *J Immunol.* 2005;174:5846–55. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5846
34. Fong GH. Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia. *Angiogenesis.* 2008;11:121–40. doi: 10.1007/s10456-008-9107-3
35. Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol.* 2006;21:557–66.
36. Ballara S, Taylor P, Reusch P, et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2055–64. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2
37. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol.* 2007;124:158–64. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014
38. Knudsen L, Ostergaard M, Baslund B, et al. Plasma IL-6, plasma VEGF, and serum YKL-40: relationship with disease activity and radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:489–95. doi: 10.1080/03009740600904300
39. Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:6. doi: 10.3899/jrheum.090941
40. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:383–91. doi: 10.1002/art.27186
41. Sokolove J, Bromberg R, Deane K, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296
42. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal.* 2012;70:415–24. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
43. Raza K, Falciani F, Curnow S, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):784–95. doi: 10.1186/ar1733