

Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, Н.Е. Абайтова¹, Н.Ю. Левшин¹, А.С. Авдеева², Е.А. Леонтьева¹, А.С. Артюхов³, Е.Л. Насонов^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Цель исследования — изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения тофацитинибом (ТОФА).

Материал и методы. Обследовано 10 больных с достоверным диагнозом РА: возраст пациентов составил 51,0 (48,0; 62,0) год, длительность заболевания — 7,0 (3,0; 20,0) лет. Все пациенты имели высокую активность заболевания: оценка по индексу DAS28 — 5,88 (5,53; 5,94) балла; по CDAI — 33,0 (29,0; 36,0) балла; по SDAI — 33,72 (30,75; 36,85) балла. Всем пациентам назначено лечение ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день на фоне терапии метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Наблюдение проводилось до лечения и через 3 и 6 месяцев терапии. Сывороточный уровень 15 цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерферон (ИНФ) γ , ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L) исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP.

Результаты. Через 3 и 6 месяцев терапии ТОФА наблюдалось статистически значимое снижение значений индексов DAS28 (соответственно 4,55 (3,47; 5,16) и 3,92 (3,80; 4,60) балла), CDAI (16,5 (11,0; 23,0) и 18,0 (15,0; 19,0) балла) и SDAI (16,6 (11,23; 23,06) и 18,07 (15,06; 19,10) балла), а также СОЭ (19,0 (11,0; 26,0) и 7,0 (4,0; 18,0) мм/ч) и СРБ (0,56 (0,50; 1,99) и 0,71 (0,51; 1,1) мг/л). Уровень ИЛ-6 снижался через 3 и 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Концентрация ИНФ- γ статистически значимо снижалась через 3 месяца ($p < 0,05$), но в дальнейшем оставались неизменной. Концентрации ИЛ-25 и ИЛ-31 снижались через 3 месяца ($p < 0,05$), а к 6-му месяцу лечения отмечалось их увеличение, не достигающее, однако, исходных величин.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности ТОФА при РА, а также создают предпосылки для дальнейшего изучения патогенетических механизмов цитокин-зависимого воспаления при этом заболевании.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ТОФА, цитокины, активность заболевания, мультиплексный анализ
Для цитирования: Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Авдеева АС, Леонтьева ЕА, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):693–699.

DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CYTOKINE CONCENTRATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ON TOFACITINIB THERAPY

Natalia A. Lapkina¹, Andrey A. Baranov¹, Natalia E. Abaytova¹, Nikolay Yu. Levshin¹, Anastasia S. Avdeyeva², Elena A. Leontyeva¹, Alexander S. Artyukhov³, Evgeny L. Nasonov^{2,4}

Objective — to study the dynamics of clinical and laboratory parameters of inflammatory activity of the disease and cytokines in rheumatoid arthritis (RA) patients on a background of tofacitinib (TOFA) treatment.

Material and methods. Ten patients with a reliable diagnosis of RA have been examined: patients' age was 51.0 (48.0; 62.0) years, duration of disease was 7.0 (3.0; 20.0) years. All patients had high disease activity: DAS28 — 5.88 (5.53; 5.94), CDAI — 33.0 (29.0; 36.0), SDAI — 33.72 (30.75; 36.85). All patients were treated with TOFA at a dose of 5 mg 2 times a day on a background of methotrexate therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticoids. Observations were performed before treatment and after 3 and 6 months of therapy. Serum levels of 15 cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, sCD40L) were examined using multiplex xMAP technology.

After 3 and 6 months of TOFA therapy, there was a significant decrease in DAS28 of 4.55 (3.47; 5.16) and 3.92 (3.80; 4.60); CDAI — 16.5 (11.0; 23.0) and 18.0 (15.0; 19.0); SDAI — 16.6 (11.23; 23.06) and 18.07 (15.06; 19.10); ESR — 19.0 (11.0; 26.0) and 7.0 (4.0; 18.0); CRP — 0.56 (0.50; 1.99) and 0.71 (0.51; 1.1) respectively. IL-6 levels decreased after 3 and 6 months of therapy ($p < 0.05$). The concentration of INF- γ significantly decreased after 3 months ($p < 0.05$), but remained unchanged thereafter. Concentrations of IL-25 and IL-31 decreased after 3 months ($p < 0.05$), and by the 6th month of treatment there was an increase, however, not reaching the initial values.

Conclusion. The results of the study show the efficacy of TOFA in RA and create prerequisites for further study of the cytokine-dependent mechanisms of inflammation in this disease.

Key words: rheumatoid arthritis, TOFA, cytokines, disease activity, multiplex analysis

For citation: Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Levshin NYu, Avdeyeva AS, Leontyeva EA, Artyukhov AS, Nasonov EL. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in rheumatoid arthritis patients on tofacitinib therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):693–699 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-693-699

И.М. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты:

Лапкина Наталья Александровна, lnaal@rambler.ru

Contacts:

Natalia Lapkina, lnaal@rambler.ru

Поступила 11.10.2021

Принята 25.10.2021

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1, 2]. В основе патогенеза РА лежит сложное взаимодействие генетических и приобретенных дефектов нормальной иммунорегуляции, приводящих к дисбалансу продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3]. Современные принципы ведения больных РА заключаются в быстром достижении и поддержании ремиссии или низкой активности заболевания. Терапия первой линии включает применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а при их неэффективности – назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «таргетных» синтетических БПВП (тсБПВП) [4, 5].

Первым тсБПВП, включенным в международные [5, 6] и российские [7] клинические рекомендации по лечению РА, стал ингибитор JAK (Janus kinase) Тофацитиниб (ТОФА) [8, 9], клиническая эффективность и механизмы действия которого детально рассмотрены в серии обзоров [10–13]. В настоящее время за рубежом и в Российской Федерации накоплен достаточный положительный опыт применения ТОФА в терапии РА не только при проведении рандомизированных клинических исследований, но и в реальной клинической практике [11, 14–17]. Однако данные, касающиеся динамики иммунологи-

ческих биомаркеров на фоне лечения ТОФА пациентов с РА, немногочисленны [18, 19].

Цель исследования – изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне лечения тофацитинибом.

Материал и методы

В исследование включено 10 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 года (табл. 1) [20].

Большинство пациентов – это женщины среднего возраста с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦП), с развернутой рентгенологической стадией и высокой активностью заболевания. Всем включенным в исследование пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), значения индексов DAS28 (Disease Activity Score-28), SDAI (Simple Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index),

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Признаки	Значение
Пол (м/ж), n	3/7
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,0 [48,0; 62,0]
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [3,0;20,0]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), n	1/4/5/0
ФК (I/II/III/IV), n	1/6/3/0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,88 [5,53; 5,94]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,0 [29,0; 36,0]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,72 [30,75; 36,85]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,50 [1,25; 1,62]
RAPID3, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,80 [13,0; 20,50]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [20,0; 30,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,7 [6,54; 17,5]
РФ-позитивные, n	6
АЦЦП-позитивные, n	5
Предшествующая терапия, n	
· метотрексат	6
· лефлуномид	2
· глюкокортикоиды	8
· инфликсимаб	2

Примечание: ФК – функциональный класс; DAS-28 – Disease Activity Score-28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; RAPID3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

оценку по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), концентрацию С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), показатели РФ и АЦЦП. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR [1]. Наблюдение проводилось до лечения и через 3 и 6 месяцев терапии.

Концентрацию СРБ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ – иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Sapphire-400 (Hitose Electronic System, Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Сывороточный уровень 15 цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерферон (ИНФ) γ , ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L) исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-PlexGM 200 System (BIO-RAD, США). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 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 трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса (для независимых групп). Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Me) с и интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии ТОФА наблюдалась положительная динамика клинических показателей, характеризующих выраженность поражения суставов (табл. 2).

Таблица 2. Динамика клинических индексов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ТОФА, Me [25-й; 75-й перцентили]

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ЧБС	11,0 [10,0; 14,0]	8,0 [4,0; 11,0]*	6,0 [5,0; 8,0]*
ЧПС	10,0 [9,0; 12,0]	8,0 [4,0; 10,0]*	5,0 [5,0; 6,0]*
ОСЗБ, ВАШ (0–10 см)	5,5 [5,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]*	4,0 [2,0; 4,0]*
ОСЗВ, ВАШ (0–10 см)	5,5 [5,0; 6,0]	4,0 [3,0; 4,0]*	3,0 [3,0; 4,0]*
Боль, ВАШ (0–10 см)	6,25 [4,5; 8,0]	4,25 [2,5; 5,0]*	3,5 [2,0; 4,0]*
DAS28	5,88 [5,53; 5,94]	4,55 [3,47; 5,16]**	3,92 [3,80; 4,60]**
CDAI	33,0 [29,0; 36,0]	16,5 [11,0; 23,0]**	18,0 [15,0; 19,0]**
SDAI	33,72 [30,75; 36,85]	16,6 [11,23; 23,06]**	18,07 [15,06; 19,10]**
Ремиссия (DAS28 < 2,6), n	0	0	1
Низкая активность (DAS28 \leq 3,2), n	0	2	1
Умеренная активность (3,2 < DAS28 \leq 5,1), n	0	5	5
Высокая активность (DAS28 > 5,1), n	10	3	1
HAQ	1,50 [1,25; 1,62]	1,25 [0,62; 1,50]*	0,81 [0,75; 1,37]*
RAPID3	15,80 [13,0; 20,50]	8,85 [5,70; 13,70]**	9,0 [5,30; 10,80]**

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОСЗБ – оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОСЗВ – общая оценка состояния здоровья врачом; DAS28 – Disease Activity Score-28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; RAPID3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,01$

Так, если в начале терапии ЧБС составляло 11,0 (10,0; 14,0), а ЧПС – 10,0 (9,0; 12,0), то через 3 месяца терапии эти значения уменьшились практически на 25% – до 8,0 (4,0; 11,0) и 8,0 (4,0; 10,0) соответственно ($p < 0,05$), а к 6-му месяцу – на 50%, до 6,0 (5,0; 8,0) и 5,0 (5,0; 6,0) соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности болей (по ВАШ) через 3 и 6 месяцев лечения ($p < 0,05$). Через 3 месяца терапии ТОФА наблюдалось снижение индексов воспалительной активности РА (DAS28, CDAI и SDAI) по сравнению с исходным визитом, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения ($p < 0,01$). Выявлено статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опросникам HAQ и RAPID3 через 3 и 6 месяцев терапии. Достижение минимального клинически значимого улучшения (Δ HAQ $\geq 0,22$), было достигнуто у 7 пациентов через 3 месяца терапии и сохранялось в течение всего периода наблюдения. «Функциональная ремиссия» (HAQ $\leq 0,5$) не была достигнута ни у одного больного за весь период исследования. Хороший эффект по индексу DAS28 через 3 месяца терапии ТОФА наблюдался у 2 больных, умеренный – у 5, отсутствие эффекта отмечено у 3 пациентов. К 6-му месяцу терапии хороший эффект получен у 2 больных, умеренный – у 6, отсутствие эффекта наблюдалось у 1 пациента.

Обнаружено статистически значимое снижение лабораторных маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) через 3 и 6 месяцев лечения (табл. 3).

Кроме того, через 6 месяцев терапии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации IgM РФ по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к снижению средних значений концентрации АЦЦП через 6 месяцев терапии ($p > 0,05$). Ни у одного пациента не было сероконверсии по IgM РФ или АЦЦП. Не выявлено статистически значимого влияния ТОФА на показатели липидного спектра крови (общий холестерин (ХС), триглицериды, ХС липопротеинов высокой (ЛПВН) и низкой плотности (ЛПНП)), число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина, уровни аспаратаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). Одна пациентка выбыла из исследования

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей больных ревматоидным артритом на фоне терапии ТОФА

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [20,0; 30,0]	19,0 [11,0; 26,0]*	7,0 [4,0; 18,0]*
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,7 [6,54; 17,5]	0,56 [0,50; 1,99]*	0,71 [0,51; 1,1]*
IgM РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	69,5 [8,0; 138,0]		50,0 [6,0; 67,0]*
АЦЦП (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,18 [3,06; 76,10]		5,06 [4,82; 135,69]
Лейкоциты ($10^9/л$), $M \pm m$	8,87 \pm 2,59	7,78 \pm 2,44	6,88 \pm 2,68
Гемоглобин (г/л), $M \pm m$	129,0 \pm 17,36	126,8 \pm 24,56	128,1 \pm 22,26
MCV (фл), $M \pm m$	87,0 \pm 6,23	86,6 \pm 6,33	88,23 \pm 7,62
MCH (пг), $M \pm m$	28,65 \pm 2,53	28,3 \pm 2,84	29,08 \pm 2,88
Тромбоциты ($10^9/л$), $M \pm m$	276,6 \pm 61,58	276,7 \pm 70,54	244,8 \pm 55,04*
АСТ (ед./л), $M \pm m$	17,59 \pm 3,83	21,64 \pm 4,74*	25,25 \pm 7,90*
АЛТ (ед./л), $M \pm m$	20,36 \pm 6,59	17,17 \pm 5,72	27,28 \pm 9,51
Общий холестерин (ммоль/л), $M \pm m$	5,9 \pm 2,06		6,38 \pm 2,33
Триглицериды (ммоль/л), $M \pm m$	1,55 \pm 0,91		1,57 \pm 0,74
ХС ЛПНП (ммоль/л), $M \pm m$	3,04 \pm 1,04		3,20 \pm 1,14
ХС ЛПВП (ммоль/л), $M \pm m$	1,51 \pm 0,42		1,59 \pm 0,32
Креатинин (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,08; 0,09]

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным белкам; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; * – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 4. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом и здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели (пг/мл)	Больные РА (n=10)	Здоровые доноры (n=20)	p
ИЛ-1 β	0,07 [0,03; 0,13]	0,31 [0,04; 1,64]*	$p < 0,05$
ИЛ-4	4,28 [3,32; 10,42]	3,56 [0,01; 24,41]	$p > 0,05$
ИЛ-6	3,43 [2,44; 11,02]*	1,08 [0,27; 1,92]	$p < 0,05$
ФНО- α	1,35 [0,68; 2,41]	8,89 [2,35; 15,84]*	$p < 0,01$
ИНФ- γ	2,05 [1,48; 3,19]	0,69 [0,01; 3,33]	$p > 0,05$
ИЛ-10	2,96 [1,20; 5,56]*	0,01 [0,01; 2,41]	$p < 0,01$
ИЛ-17A	1,57 [0,42; 2,17]*	0,58 [0,01; 1,29]	$p < 0,05$
ИЛ-17F	2,49 [1,25; 12,38]	4,02 [1,46; 7,31]	$p > 0,05$
ИЛ-21	4,74 [1,19; 49,36]*	0,01 [0,01; 0,49]	$p < 0,01$
ИЛ-22	2,76 [0,63; 4,10]	34,0 [3,47; 45,62]*	$p < 0,01$
ИЛ-23	13,54 [7,34; 46,27]	8,79 [0,01; 56,44]	$p > 0,05$
ИЛ-25	1,11 [0,32; 2,18]	0,68 [0,11; 1,93]	$p > 0,05$
ИЛ-31	6,95 [3,85; 17,72]	6,10 [2,87; 8,62]	$p > 0,05$
ИЛ-33	13,66 [8,72; 38,48]*	0,52 [0,17; 0,78]	$p < 0,001$
sCD40L	72,77 [8,90; 201,18]	110,81 [83,58; 122,55]	$p > 0,05$

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИНФ – интерферон; * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

через 3 месяца лечения в связи со снижением уровня гемоглобина до 78 г/л на фоне исходно низкого уровня (98 г/л); у другого больного через 2 месяца терапии отмечалось транзиторное повышение АСТ на 20 ед./л от исходно нормального уровня данного показателя, что не потребовало отмены препарата. Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано ни у одного из 10 пациентов.

В таблице 4 представлены результаты исследования цитокинов при РА.

У больных отмечался статистически значимо более высокий, чем у доноров, уровень цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-21 и ИЛ-33 ($p < 0,05$). Концентрации ИНФ- γ и ИЛ-23 также были выше у пациентов с РА, чем у доноров, но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). При сравнительном анализе больных РА в зависимости от наличия или отсутствия IgM РФ/АЦЦП не отмечено

статистически значимых различий в концентрации цитокинов в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Корреляционный анализ продемонстрировал положительную взаимосвязь показателей клинико-лабораторной активности РА с уровнем отдельных цитокинов: DAS28 коррелировал с ИЛ-23 ($r = 0,75$; $p < 0,05$) и ИЛ-25 ($r = 0,64$; $p < 0,05$); CDAI – с ИЛ-17F ($r = 0,65$; $p < 0,05$), ИЛ-23 ($r = 0,63$; $p < 0,05$) и ИЛ-33 ($r = 0,72$; $p < 0,05$); SDAI – с ИЛ-4 ($r = 0,71$; $p < 0,05$), ФНО- α ($r = 0,64$; $p < 0,05$) и ИЛ-33 ($r = 0,66$; $p < 0,05$); концентрация СРБ – с ИЛ-6 ($r = 0,66$; $p < 0,05$).

При исследовании динамики уровня цитокинов на фоне применения ТОФА выявлены определенные закономерности (табл. 5).

Только уровень ИЛ-6 имел постоянный и статистически значимый тренд к снижению как через 3, так и через 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Это отмечено и в отношении ФНО- α , но без статистически

Таблица 5. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии ТОФА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели (пг/мл)	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ИЛ-1 β	0,07 [0,03; 0,13]	0,05 [0,03; 0,08]	0,08 [0,06; 0,11]
ИЛ-4	4,28 [3,32; 10,42]	3,96 [2,49; 13,25]	7,03 [3,69; 13,46]
ИЛ-6	3,43 [2,44; 11,02]	2,28 [1,62; 3,85]*	1,55 [1,33; 2,07]*
ФНО- α	1,35 [0,68; 2,41]	1,11 [0,68; 1,76]	0,95 [0,49; 1,57]
ИНФ- γ	2,05 [1,48; 3,19]	0,99 [0,49; 2,05]*	0,99 [0,49; 2,62]*
ИЛ-10	2,96 [1,20; 2,56]	2,10 [1,50; 3,04]	2,41 [1,80; 3,99]
ИЛ-17A	1,57 [0,42; 2,17]	1,20 [0,71; 1,72]	1,27 [0,85; 1,27]
ИЛ-17F	2,49 [1,25; 12,38]	1,56 [0,0; 3,30]	2,49 [1,87; 5,97]
ИЛ-21	4,74 [1,19; 49,36]	2,07 [0,0; 5,93]	4,75 [4,75; 10,46]
ИЛ-22	2,76 [0,63; 4,10]	1,18 [0,94; 2,21]	2,21 [0,32; 3,94]
ИЛ-23	13,54 [7,34; 46,27]	10,26 [4,41; 19,74]	13,90 [8,80; 20,46]
ИЛ-25	1,11 [0,32; 2,18]	0,31 [0,0; 1,25]*	0,42 [0,21; 1,4]*
ИЛ-31	6,95 [3,85; 17,72]	3,00 [1,50; 3,85]*	5,09 [3,85; 6,33]*
ИЛ-33	13,66 [8,72; 38,48]	8,10 [3,90; 22,37]	14,07 [9,96; 26,09]
sCD40L	72,77 [8,90; 201,18]	15,31 [4,29; 34,80]	40,17 [26,53; 68,55]

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИНФ – интерферон; * – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,05$

значимых различий между сравниваемыми параметрами ($p > 0,05$). Концентрация ИНФ- γ статистически значимо снижалась через 3 месяца ($p < 0,05$), но в дальнейшем оставалась неизменной. Концентрации ИЛ-25 и ИЛ-31 статистически значимо снижались через 3 месяца ($p < 0,05$), а к 6-му месяцу лечения отмечалось их увеличение, не достигающее, однако, исходных величин. Подобная закономерность, не носящая статистически значимых различий, имела место для ряда цитокинов – ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-22 и sCD40L.

Обсуждение

Результаты настоящего наблюдения согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ТОФА у пациентов с высокой активностью РА, резистентных к стандартному лечению БПВП и глюкокортикоидами, приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, уменьшению выраженности суставной боли, ОСЗБ, а также лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ) [10–17]. Полагают, что от дисбаланса между группами цитокинов на разных стадиях течения заболевания зависит выраженность воспаления и динамика клинических симптомов заболевания. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов коррелирует с активностью воспаления, тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования деструкции суставов [21–26] как при раннем, так и при развернутом РА [27]. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, имели развернутую стадию заболевания с длительностью болезни от 3,0 до 20,0 лет. Отмечена гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-21, ИЛ-23 и ИЛ-33. Кроме того, были выявлены статистически значимые положительные взаимосвязи клинических индексов активности DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, а также ЧБС и ЧПС с показателями концентрации цитокинов.

Напомним, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ТОФА (других ингибиторов JAK)

на молекулярном уровне связаны с подавлением сигнального пути, включающего рецепторы цитокинов (рецепторы типа I и типа II), JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – tyrosine kinase 2) внутриклеточных факторов транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription), который регулирует синтез более 50 цитокинов, интерферонов, факторов роста [8, 9]. В опытах *in vitro* было показано, что ТОФА ингибирует сигнализацию JAK-1/JAK3 цитокинов (ИЛ-15, ИЛ-21), JAK1/JAK2/TYK2 цитокинов (ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующие факторы), JAK1/JAK2 цитокинов (ИЛ-6, ИНФ- γ) и JAK1/TYK2 цитокинов (ИЛ-10, ИНФ- α) [28, 29]. По нашим данным, применение ТОФА у больных РА сопровождалось снижением концентрации ряда цитокинов. Так, кроме ИЛ-6, концентрация которого статистически значимо уменьшалась через 3 и 6 месяцев терапии, тенденция к снижению отмечена и для ФНО- α . Уровни ИЛ-25 и ИЛ-31 статистически значимо снижались через 3 месяца ($p < 0,05$), но к 6-му месяцу терапии отмечалось их увеличение, не достигающее, однако, исходных величин. В литературе имеются лишь отдельные исследования динамики цитокинов на фоне терапии ТОФА. Так, К. Migita и соавт. [18] изучали динамику сывороточного амилоидного белка и ИЛ-6 у 14 пациентов с РА. Отмечено статистически значимое снижение концентрации ИЛ-6 и сывороточного амилоидного белка. Наиболее значимое снижение последнего наблюдалось при комбинированной терапии метотрексатом и ТОФА. Динамика уровня ИЛ-6 была минимальной у больных, не достаточно ответивших на терапию ТОФА, или у пациентов с изначально нормальной концентрацией данного цитокина. При этом уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 в сыворотке крови не изменялся через 4 недели при назначении ТОФА. Y. Li и соавт. [19] изучали влияние ТОФА на динамику концентрации ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-35 и ФНО- α у 32 больных. Эффективность терапии (6 месяцев) отмечена у 25 пациентов. Начиная с 4-й недели и до 6 месяцев было отмечено статистически значимое снижение воспалительной активности, сывороточного уровня ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α наряду с повышением концентрации ИЛ-35.

Уровни IgM РФ и АЦП статистически значимо снизились через 8 и 12 недель соответственно. Эффективность терапии ассоциировалась с увеличением базальных уровней СРБ, СОЭ, ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α и низким уровнем ИЛ-35.

В целом результаты нашего исследования не только свидетельствуют об эффективности ТОФА при РА, но и создают предпосылки для дальнейшего изучения патогенетических механизмов цитокин-зависимого воспаления при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020:17-57. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. *Rheumatology. Russian Clinical Guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2020:17-57 (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. doi: 10.1056/NEJMr1004965
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, StClair EW, Arayssi T, Garandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian Clinical Guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: Новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: Тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):209-221. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398
- Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жилияев ЕВ, и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262-267. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the all-Russian arthritis registry (OREL). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262-267 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
- Каратеев ДЕ, Абдулганиева ДИ, Бабаева АР, Баранов АА, Евстигнеева ЛП, Иванова ОН, и др. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*. 2017;11(1):12-18. [Karateev DE, Abdulganieva DE, Babaeva AR, Baranov AA, Evstigneeva LP, Ivanova ON, et al. The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):12-18 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18
- Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ, Мисиюк АС, Александрова ЕН, Новиков АА, и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*. 2016;10(2):17-23. [Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, Misiyuk AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23
- Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):485-495.
- Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Izumi M, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):208-214. doi: 10.1111/cei.12234
- Li Y, Jie Y, Wang X, Lu J. Serum IL-35 is decreased in overweight patients with rheumatoid arthritis: Its correlation with Th1/Th2/

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.

- Th17-related cytokines. *BMC Immunol.* 2021;22(1):42. doi: 10.1186/s12865-021-00431-x
20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
 21. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН, Каратеев ДЕ, Попкова ТВ, Лучихина ЕЛ, и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):591-595. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, Karateev DE, Popkova TV, Luchikhina EL, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):591-595 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
 22. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, Haney D, Cavet G, Alexander C, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal.* 2012;70:415-424. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
 23. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
 24. Laborde CM, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Contribution of multiplex immunoassays to rheumatoid arthritis management: From biomarker discovery to personalized medicine. *J Pers Med.* 2020;10(4):202. doi: 10.3390/jpm10040202
 25. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(15):e2004433. doi: 10.1002/advs.202004433
 26. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
 27. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):207-214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
 28. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
 29. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, Hegen M, Martin DA, Katkade V, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of *in vitro* cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

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

Абайтова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-0401>

Левшин Н.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4846-4931>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Леонтьева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7979-1313>

Артюхов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>