

Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита

В.В. Рыбакова¹, А.С. Авдеева¹, Д.А. Дибров¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
I.M. 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: Рыбакова Валерия Владимировна, rybakova.doc@yandex.ru
Contacts: Valeriya Rybakova, rybakova.doc@yandex.ru

Поступила 20.09.2021
Принята 21.12.2021

Цель работы — изучить связь между динамикой уровня цитокинов в ранний период (первые 12 и 24 недели) фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и отдаленными исходами у пациентов с этим заболеванием. **Материал и методы.** В анализ было включено 93 пациента с ранним РА. Большинство больных составили женщины ($n=77$) среднего возраста (58 [49; 66] лет) с ранней стадией болезни (длительность заболевания — 4–11,5 мес.), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (81,7%) и антителам к циклическому цитруллинному пептиду (73,1%), имевшие высокую (59,7%) или умеренную (38,8%) активность заболевания по DAS28-СОЭ.

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-1 Ра, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон γ , интерферон- γ -индуцибельный белок, моноцитарный хемотаксический белок 1, макрофагальный белок воспаления 1 α и 1 β , трансформирующий фактор роста, хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, фактор некроза опухоли альфа, васкулоэндотелиальный фактор роста, определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США). Повторно клиническое обследование пациентов проводилось через 6 лет.

Результаты. У больных, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI через 6 лет, через 12 недель от начала терапии отмечались более низкие уровни ИЛ-6 (7,7 [7,4; 23,3]) и ИЛ-9 (13,5 [9,1; 18,9]) и через 24 недели от начала лечения — более низкий уровень ИЛ-9 (12,6 [6,8; 16,2]) по сравнению с группой пациентов с умеренной и высокой воспалительной активностью (23,5 [12,4; 69,5], 17,8 [15; 29] и 18,5 [14,2; 22,8] соответственно).

Выводы. Оценка уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17), иммунорегуляторного цитокина ИЛ-9 позволяет более полно оценить активность заболевания и выявить группу пациентов, нуждающихся в интенсификации терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, мультиплексный анализ

Для цитирования: Рыбакова ВВ, Авдеева АС, Дибров ДА, Насонов ЕЛ. Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):72–79.

RELATIONSHIP OF CYTOKINE LEVEL DYNAMICS WITH LONG-TERM RESULTS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY

Valeriya V. Rybakova¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Danil A. Dibrov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim of the work — to research the relationship between the dynamics of cytokine levels in the early period (the first 12 and 24 weeks) of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) and long-term outcomes in patients with the disease.

Material and methods. The analysis included 93 patients with early RA. The majority of patients were women ($n=77$), middle-aged (58 [49; 66] years), with an early stage of the disease (the duration of the disease is 7 [4–11.5] months), seropositive according to IgM rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibodies, who had high (59.7%) or moderate (38.8%) disease activity.

The concentration of 27 cytokines in the blood serum was determined with the help of multiplex xMAP technology on the Bio-Plex array system analyzer (BIO-RAD, USA). Repeated clinical examination of patients was carried out after 6 years.

Results. Patients who achieved remission/low disease activity SDAI after 6 years had a lower level of IL-6 (7.7 [7.4; 23.3]), IL-9 (13.5 [9.1; 18.9]) 12 weeks after the start of therapy; lower IL-9 level (12.6 [6.8; 16.2]) 24 weeks after the start of the treatment, compared with the group of patients with moderate and high inflammatory activity (23.5 [12.4; 69.5], 17.8 [15; 29] and 18.5 [14.2; 22.8] respectively).

Findings. The assessment of the level of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-17), immunoregulatory cytokine IL-9 allows to evaluate the activity of the disease more fully and identify a group of patients, who needs the therapy intensification.

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, multiplex analysis

For citation: Rybakova VV, Avdeeva AS, Dibrov DA, Nasonov EL. Relationship of cytokine level dynamics with long-term 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

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИБРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В рамках стратегии «лечение до достижения цели» (“*Treat-to-Target*”) задачей терапии РА, основанной на применении стандартных и таргетных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных противовоспалительных препаратов (ГИПБ), является ремиссия, достижение которой ассоциируется со снижением риска инвалидности и увеличением продолжительности жизни пациентов [2, 3]. Однако клинически инструментальные и лабораторные прогностические биомаркеры, использование которых позволяет оптимизировать (персонализировать) выбор терапии для достижения ремиссии и поддерживать ее в течение длительного времени, изучены недостаточно [4–8]. Среди широкого спектра параметров, связанных с развитием ремиссии при РА, привлекает внимание «ранний» клинический ответ (в первые 12–24 недели) на проводимую терапию, ассоциирующуюся с сохранением ремиссии (или низкой активности болезни) в отдаленной перспективе [9–16]. В нашем предыдущем исследовании было показано, что среди пациентов с ранним РА (регистр «ОРЕЛ», исследование РЕМАРКА) [17, 18], у которых в дебюте заболевания использовалась интенсивная стратегия, основанная на применении высокой дозы метотрексата (МТ), а при недостаточном эффекте монотерапии МТ — комбинированная терапия МТ и ГИПБ, через 6 лет ремиссия (или низкая активность) сохранялась у трети [19, 20]. Материалы наших предыдущих исследований [21–23] и данные других авторов [24–26] свидетельствуют о том, что определение концентрации цитокинов с использованием мультиплексного анализа [27–29] позволяет представить более полную характеристику активности РА и эффективности терапии этого заболевания.

Целью работы было изучение связи между динамикой концентрации цитокинов на фоне фармакотерапии в дебюте ревматоидного артрита и отдаленными исходами заболевания.

Материал и методы

В ретроспективное и проспективное исследование включено 93 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 г.) [30], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2020 г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Большинство больных были женского пола, среднего возраста, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (IgM РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с ранней стадией заболевания. Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма (п/к) МТ в начальной дозе 10 мг/нед. с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед. Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в дозе ≥ 5 мг/нед. (через 24 ч после приема МТ). Терапию корректировали каждые 12 недель (или ранее — в случае неконтролируемой активности РА). Активность заболевания оценивали

по клиническим индексам активности: DAS28-СОЭ (индекс активности, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index).

Ремиссии заболевания соответствовали следующие значения индексов активности: DAS28-СОЭ $< 2,6$, SDAI $< 3,3$, CDAI $< 2,8$; низкой активности заболевания: DAS28-СОЭ — от 2,6 до 3,1, SDAI — от 3,3 до 11, CDAI — от 2,8 до 10; умеренной активности заболевания: DAS28-СОЭ — от 3,1 до 5,1, SDAI — от 11,1 до 26, CDAI — от 10 до 22; высокой активности заболевания: DAS28-СОЭ $> 5,1$, SDAI > 26 , CDAI > 22 [31].

При достижении ремиссии или низкой активности заболевания в сочетании с «хорошим» эффектом (снижение SDAI на 17 баллов и более от первоначального значения) больные продолжали получать монотерапию МТ п/к. При отсутствии достижения этих результатов путем проведения врачебного консилиума на основании совместного решения врачей и пациента осуществлялся перевод пациента на комбинированную терапию МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α — адалимумабом (АДА) или цертолизумабом пэгол (ЦЗП) — или с блокатором ко-стимуляции Т-клеток — абатацептом (АБЦ), или ритуксимабом (РТМ), или тоцилизумабом (ТЦЗ) [32, 33]. Через 12 недель монотерапию МТ продолжали получать 55,6% пациентов, МТ+АДА — 36%, МТ+АБЦ — 7,5%, МТ+ТЦЗ — 0,75%; через 24 недели — МТ получали 49% пациентов, АТ+АДА — 34%, МТ+АБА — 14%, МТ+ТЦЗ — 1,45%, МТ+РТМ — 1,45%. В течение 12 месяцев все больные наблюдались в рамках исследования РЕМАРКА (Российское

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных до включения в исследование (n=93)

Показатели	Значения
Мужчины/женщины, n (соотношение)	16/77 (1:4,8)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	58 [49; 66]
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4–11,5]
РФ-позитивные, n (%)	76 (81,7)
АЦЦП-позитивные, n (%)	68 (73,1)
DAS28-СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,31 [4,79; 6,14]
DAS28-СОЭ $> 5,1$, n (%)	55 (59,7)
$3,1 \leq \text{DAS28-СОЭ} \leq 5,1$, n (%)	37 (38,8)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I	13 (13,9)
II	70 (75,2)
III	8 (8,6)
IV	2 (2,1)
Функциональный класс, n (%)	
I	23 (24,7)
II	56 (60,2)
III	14 (15,05)
IV	0
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	35 [19,5; 45,5]
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	26,9 [6,4; 43,9]

Примечание: РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СОЭ — индекс активности заболевания, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок

исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите), согласно протоколу, затем — ревматологами по месту жительства. Через 6 лет пациенты были повторно обследованы: монотерапию БПВП продолжали 37% (лефлуномид — 20,6%; МТ — 69,4%; МТ + сульфасалазин — 6,8%; глюкокортикостероиды — 3,2%), комбинированную терапию одним ГИБП + БПВП — 37%, двумя ГИБП + БПВП — 14%, тремя ГИБП + БПВП и более — 8% пациентов; не проводилась терапия 7% больных. Отмена ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности имела место у 15 человек, отмена БПВП при достижении ремиссии — у 5 пациентов. Решение вопроса о смене и коррекции терапии проводилось ревматологами на местах в зависимости от конкретной клинической ситуации и лекарственного обеспечения.

Сывороточную концентрацию IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл).

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови: интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов (ФРФ-basic), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ (ИФН- γ), интерферон- γ -индуцибельный белок (ИП-10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МБХ1), макрофагальный белок воспаления 1 α (МИБ1 α) и 1 β (МИБ1 β), трансформирующий фактор роста (ТФР-bb), хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES), ФНО- α , васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), — определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США). Исследуемые сыворотки хранили при -70°C . Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров (99-й перцентиль) составила: ИЛ-1 β — 10,2 пг/мл; ИЛ-1 α — 1287,4 пг/мл; ИЛ-2 — 153,6 пг/мл; ИЛ-4 — 10,9 пг/мл; ИЛ-5 — 10,6 пг/мл; ИЛ-6 — 39,6 пг/мл; ИЛ-7 — 287,7 пг/мл; ИЛ-8 — 50,2 пг/мл; ИЛ-9 — 307,5 пг/мл; ИЛ-10 — 554,6 пг/мл; ИЛ-12 — 53,6 пг/мл; ИЛ-13 — 110,4 пг/мл; ИЛ-15 — 66,8 пг/мл; ИЛ-17 — 471,3 пг/мл; эотаксин — 1616 пг/мл; ФРФ-basic — 71,8 пг/мл; Г-КСФ — 52,5 пг/мл; ГМ-КСФ — 261,1 пг/мл; ИФН- γ — 4298,7 пг/мл; ИП-10 — 20219,7 пг/мл; МБХ1 — 280,1 пг/мл; МИБ1 α — 42,7 пг/мл; МИБ1 β — 165,9 пг/мл; ФНО- α — 145,9 пг/мл; ВЭФР — 7693,1 пг/мл.

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, при сравнении трех и более групп — критерий Краскела — Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии значения индексов активности: DAS28-COЭ — 5,31 [4,79; 6,14], SDAI — 28,27 [18,79; 40,73], CDAI — 25 [17; 36], — соответствовали высокой воспалительной активности. Через 6 лет значение индекса DAS28-COЭ составило 4,0 [3,4; 4,59], SDAI — 15,06 [9,32; 21], CDAI — 15 [9; 21]; ремиссия заболевания по DAS28-COЭ была выявлена у 7,8%, по SDAI и CDAI — у 5,3%; низкая активность по DAS28-COЭ — у 21%, по SDAI и CDAI — у 30,1%; умеренная активность по DAS28-COЭ — у 60%, по SDAI и CDAI — у 56%; высокая активность по DAS28-COЭ — у 11,2%, по SDAI и CDAI — у 8,6%.

Исходно в группе пациентов с РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13), хемокинов (ИП-10, МИБ1 β , ИЛ-8) и факторов роста (ИЛ-7, ФРФ, ВЭФР) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$).

В зависимости от активности заболевания по SDAI и CDAI через 6 лет все пациенты были разделены на группы. Среди больных, достигших ремиссии и низкой активности заболевания по SDAI через 6 лет, отмечались более низкие уровни ИЛ-6, ИЛ-9, ИП-10 через 12 недель от начала терапии и тенденция к более низкому уровню ИЛ-9 через 24 недели от начала лечения по сравнению с группой пациентов с умеренной и высокой воспалительной активностью (табл. 2). Сходные показатели цитокинового профиля были выявлены в группе больных, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по CDAI через 6 лет (данные не представлены). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей с другими показателями цитокинового профиля, индексом DAS28-COЭ выявлено не было.

Статистически значимых отличий в показателях цитокинового профиля до начала терапии, в уровне острофазовых показателей между группами не наблюдалось (табл. 2)

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что на фоне терапии раннего РА через 12 и 24 недели концентрации ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-9, ИП-10 были статистически значимо ниже у пациентов с РА, у которых через 6 лет имела место ремиссия (или низкая активность), чем у пациентов, у которых сохранялась высокая/умеренная активность заболевания. Клиническое и патогенетическое значения этих цитокинов при РА обобщены в серии обзоров [25, 34–43]. Поэтому основное внимание будет уделено анализу материалов, касающихся их прогностического значения в контексте полученных нами данных.

Особый интерес вызывает ИЛ-6, которому отводят фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [40, 42]. По данным Р. Н. Straub и соавт. [44], снижение концентрации ИЛ-6 в первые 12 месяцев терапии БПВП ассоциируется с клинической эффективностью терапии в отношении уменьшения числа припухших суставов (ЧПС), индекса Ланзбури и утренней скованности через 36 месяцев терапии. Низкая концентрация ИЛ-6 через 12 и 24 недель является предиктором ремиссии через 1 год терапии [45]. По данным М. Aizu и соавт. [46], на фоне лечения моноклональными антителами (мАТ) к ИЛ-6 рецепторам

(P) – тоцилизумабом – снижение концентрации ИЛ-6 (<30 пг/мл) через 12 месяцев ассоциировалось с более высокой частотой ремиссии через 52 недели, чем у пациентов с концентрацией ИЛ-6 >30 пг/мл. R. Shi и соавт. [47] выявили связь между высоким базальным уровнем ИЛ-6 и эффективностью терапии ингибитором ФНО- α этанерцептом. У пациентов с РА установлена корреляция между увеличением концентрации ИЛ-6, активностью, тяжестью РА и прогрессированием деструкции суставов [48–50]. При этом эффективность МАТ к ИЛ-6 Р сарилумаба у пациентов с высоким базальным уровнем ИЛ-6 была выше, чем эффективность МАТ к ФНО- α адалимумаба и МТ [50]. Низкая базальная концентрация ИЛ-6 (<15 пг/мл) ассоциируется с клинической эффективностью анти-В-клеточной терапии ритуксимабом [51]. Эффективность комбинированной терапии МТ и МАТ к ФНО- α (инфликсимаб) ниже у пациентов с высокой концентрацией ИЛ-6 (>5,45 пг/мл [52] или >5,16 пг/мл [53]). Увеличение базального уровня ИЛ-6 ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием РА независимо от серопозитивности по РФ и АЦЦП [54]. Концентрация ИЛ-6 более тесно коррелирует с ЧПС и выраженностью синовиита по данным УЗИ суставов, чем СРБ [55] и ФНО- α [56]. У пациентов с ранним РА высокий базальный уровень ИЛ-6 (>7,6 пг/мл) ассоциируется с развитием костных эрозий по данным магнитно-резонансной томографии [57].

Хотя патогенетическое значение Th17-типа иммунного ответа при РА теоретически хорошо обосновано [41, 58], данные, касающиеся клинического и прогностического значения определения ИЛ-17, относительно немногочисленны и противоречивы [39]. Высокий базальный уровень ИЛ-17 А коррелирует с эффективностью ингибитора ФНО- α этанерцепта [59] и снижается на фоне лечения [60]. Однако, по данным других авторов, связи между базальным уровнем и динамикой ИЛ-17 на фоне терапии не отмечено [61, 62]. По данным S. Alzabin и соавт. [63], на фоне лечения ингибиторами ФНО- α у пациентов, не ответивших на терапию, наблюдается увеличение концентрации ИЛ-17. У пациентов с недостаточным эффектом БПВП эффективность терапии ТЦЗ (достижение ремиссии через 12 недель) ассоциируется с низким базальным уровнем ИЛ-17 [64]. При интерпретации этих данных следует иметь в виду, что ИЛ-17 может играть различную роль в зависимости от стадии заболевания (ранняя и поздняя), существования реципрокных «обратных связей» между эффектами ИЛ-17 и других «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ФНО- α , и выраженного синергизма в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с ФНО- α [65, 66].

Представляют интерес данные, касающиеся ИП-10 (CXCL10) – хемокина, синтез которого индуцируется интерферонами типов I и II и ФНО- α и который рассматривается как суррогатный биомаркер ИФН-автографа при ИВРЗ [37, 38]. Имеются данные о том, что высокая базальная концентрация ИП-10 ассоциируется с эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α [67], лечение которыми [67, 68], а также блокатором ко-стимуляции Т-клеток абатацептом [69] приводит к снижению его концентрации в крови. Отмечена положительная корреляция между концентрацией ИП-10 и активностью РА и снижением его уровня в период ремиссии [70]. При этом уровень ИП-10 в большей степени

Таблица 2. Связь между динамикой концентрации цитокинов (через 12 и 24 недели) и результатами терапии через 6 лет

Показатели	Группы пациентов в зависимости от эффективности терапии через 6 лет	
	Ремиссия/низкая активность по SDAI (n=30)	Умеренная/высокая активность по SDAI (n=63)
<i>Исходно</i>		
ИЛ-6, пг/мл	30,9 [11,6; 192,9]	41,6 [23,4; 68,3]
ИЛ-9, пг/мл	21,8 [14,7; 77,5]	30,3 [17,9; 40,3]
ИЛ-17, пг/мл	12,2 [8,2; 19,4]	7,2 [4,3; 14,2]
ИП-10, пг/мл	5442 [2430; 10004]	5616 [3814; 8529]
СОЭ, мм/час	36 [20; 51]	34,5 [20; 44]
СРБ, мг/л	21,6 [6,2; 35,5]	26,9 [7,2; 45,3]
<i>Через 12 недель</i>		
ИЛ-6, пг/мл	7,7 [7,4; 23,3]*	23,5 [12,4; 69,5]
ИЛ-9, пг/мл	13,5 [9,1; 18,9]*	17,8 [15; 29]
ИЛ-17, пг/мл	0,01 [0,01; 5,5]	12,4 [0,01; 24,2]
ИП-10, пг/мл	1319 [936; 2586]	2430 [2074; 4023] (p=0,06)
СОЭ, мм/час	15 [10; 30]	17,5 [10; 26]
СРБ, мг/л	4,3 [1,3; 11]	6,9 [1,9; 11,6]
<i>Через 24 недели</i>		
ИЛ-6, пг/мл	13,8 [5,8; 28,6]	33 [17,4; 45,8]
ИЛ-9, пг/мл	12,6 [6,8; 16,2]*	18,5 [14,2; 22,8]
ИЛ-17, пг/мл	3,7 [1,4; 9,2]*	12,4 [0,01; 23,1]
ИП-10, пг/мл	1358,1 [817; 2504]	1489 [1332; 3005]
СОЭ, мм/час	22 [12; 30]	15 [8; 26]
СРБ, мг/л	1,9 [0,6; 7,1]	4,6 [2,1; 8]

Примечание: SDAI – Simplified Disease Activity Index; ИЛ – интерлейкин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; * – p<0,05 между группами

отражал динамику активности заболевания, чем СРБ и СОЭ [70]. Наконец, увеличение концентрации ИП-10 ассоциируется с развитием интерстициального заболевания легких при РА [71].

Данные, касающиеся клинического значения ИЛ-9 при РА, практически отсутствуют. По данным А. Т. Dantas и соавт. [72], при РА выявлено увеличение концентрации ИЛ-9 в сыворотке крови, но связи между его уровнем длительностью заболевания, активностью (индекс DAS28), значением по Анкете оценки здоровья (HAQ, Health Assessment Questionnaire), позитивностью по РФ и наличием эрозий в суставах не прослеживалась. Тем не менее, у пациентов с РА в период ремиссии в кровяном русле отмечено увеличение уровня синтезирующих ИЛ-9 врожденных иммунных клеток типа 2 по сравнению с пациентами с персистирующей активностью РА [73]. Полагают, что ИЛ-9 тип иммунного ответа играет важную роль в резолюции воспаления при РА.

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о целесообразности мониторинга концентрации цитокинов для прогнозирования отдаленных результатов терапии раннего РА. Оценка уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17), хемокинов (ИП-10)

и иммунорегуляторного цитокина ИЛ-9 позволяет более полноценно оценить активность заболевания и выявить группу пациентов, нуждающихся в интенсификации терапии.

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.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме № АААА-А20-120040190015-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- 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
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
- Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405
- Archer R, Hock E, Hamilton J, Stevens J, Essat M, Poku E, et al. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: Systematic reviews. *Health Technol Assess*. 2018;22(66):1-294. doi: 10.3310/hta22660
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Wu X, Sheng X, Sheng R, Lu H, Xu H. Genetic and clinical markers for predicting treatment responsiveness in rheumatoid arthritis. *Front Med*. 2019;13(4):411-419. doi: 10.1007/s11684-018-0659-3
- Takeuchi T. Biomarkers as a treatment guide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 2018;186:59-62. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.019
- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: Strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1479-1485. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208324
- Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3226-3235. doi: 10.1002/art.22943
- Smolen JS, van Vollenhoven RF, Florentinus S, Chen S, Suboticki JL, Kavanaugh A. Predictors of disease activity and structural progression after treatment with adalimumab plus methotrexate or continued methotrexate monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis and suboptimal response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1566-1572. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213502
- van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewé RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: A post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1326-1333. doi: 10.3899/jrheum.111171
- Schipper L, Fransen J, Den Broeder A, Riel P. Time to achieve remission determines to be in remission. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:97. doi: 10.1186/ar3027
- Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, Goekoop RJ, van Oosterhout M, van Groenendaal JHLM, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):111-118. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211375
- Verstappen M, Niemantsverdriet E, Matthijssen XME, le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. Early DAS response after DMARD-start increases probability of achieving sustained DMARD-free remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):276. doi: 10.1186/s13075-020-02368-9
- Curtis JR, Yang S, Chen L, Park GS, Bitman B, Wang B, et al. Predicting low disease activity and remission using early treatment response to antitumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Exploratory analyses from the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):206-212. doi: 10.1136/ard.2011.153551
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ, Лучихина ЕЛ, Лукина ГВ, Николенко МВ, и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):472-484. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, Luchikhina EL, Lukina GV, Nikolenko MV, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Лукина ГВ, Канонирова МА, и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):138-144. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Lukina GV, Kanonirova MA, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-144 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
- Рыбакова ВВ, Авдеева АС, Дибров ДА, Насонов ЕЛ. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):269-274. [Rybakova VV, Avdeeva AS, Dibrov DA, Nasonov EL. The impact of T2T therapy on the treatment of the patients with the early rheumatoid arthritis (data from OREL registry). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):269-274 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-269-274
- Rybakova V, Avdeeva A, Olyunin Y, Nasonov E. Long-term results of T2T therapy initiated at the onset of rheumatoid arthritis (data from OREL registry). *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1134. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1552

21. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов Е.Л. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):72-78. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):72-78 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-72-78
22. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Насонов ЕЛ. 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 AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, Luchikhina EL, Nasonov EL. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):254-262 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
23. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Смирнов АВ, Лучихина ЕЛ, 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. [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, Smirnov AV, Luchikhina EL, et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):385-390 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-385-390
24. Alex P, Szodoray P, Knowlton N, Dozmorov IM, Turner M, Frank MB, et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):584-592.
25. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
26. Luedders BA, Johnson TM, Sayles H, Thiele GM, Mikuls TR, O'Dell JR, et al. Predictive ability, validity, and responsiveness of the multi-biomarker disease activity score in patients with rheumatoid arthritis initiating methotrexate. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1058-1063. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.019
27. 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):2004433. doi: 10.1002/adv.202004433
28. 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
29. Li S, Song G, Bai Y, Song N, Zhao J, Liu J, et al. Applications of protein microarrays in biomarker discovery for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;12:645632. doi: 10.3389/fimmu.2021.645632
30. 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
31. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2010. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2010 (In Russ.)].
32. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ, Гринева ГИ, Новикова ДС, и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):117-125. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, Demidova NV, Grineva GI, Novikova DS, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-125 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
33. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гринева ГС, Канонирова МА, Муравьев ЮВ, и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):607-614. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Kanonirova MA, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-614 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
34. Romão VC, Vital EM, Fonseca JE, Buch MH. Right drug, right patient, right time: Aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):239. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
35. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(5):267-276. doi: 10.1038/nrrheum.2013.14
36. 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
37. Авдеева АС. ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):655-661. [Avdeeva AS. IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: Literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-661 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661
38. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
39. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
40. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. 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
41. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
42. Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102884. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102884

43. Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, Manzo A, Vitolo B, La Manna MP, et al. Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2264-2272. doi: 10.1093/rheumatology/kev252
44. Straub RH, Müller-Ladner U, Lichtinger T, Schölmerich J, Menninger H, Lang B. Decrease of interleukin 6 during the first 12 months is a prognostic marker for clinical outcome during 36 months treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1298-1303. doi: 10.1093/rheumatology/36.12.1298
45. Ma MHY, Defranoux N, Li W, Sasso EH, Ibrahim F, Scott DL, et al. A multi-biomarker disease activity score can predict sustained remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):158. doi: 10.1186/s13075-020-02240-w
46. Aizu M, Mizushima I, Nakazaki S, Nakashima A, Kato T, Murayama T, et al. Changes in serum interleukin-6 levels as possible predictor of efficacy of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(4):592-598. doi: 10.1080/14397595.2017.1370766
47. Shi R, Chen M, Litifu B. Serum interleukin-6 and survivin levels predict clinical response to etanercept treatment in patients with established rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):126-132. doi: 10.1080/14397595.2017.1317384
48. Boyapati A, Schwartzman S, Msihid J, Choy E, Genovese MC, Burmester GR, et al. Association of high serum interleukin-6 levels with severe progression of rheumatoid arthritis and increased treatment response differentiating sarilumab from adalimumab or methotrexate in a post hoc analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1456-1466. doi: 10.1002/art.41299
49. Rajaei E, Mowla K, Hayati Q, Ghorbani A, Dargahi-Malamir M, Hesam S, et al. Evaluating the relationship between serum level of interleukin-6 and rheumatoid arthritis severity and disease activity. *Curr Rheumatol Rev*. 2020;16(3):249-255. doi: 10.2174/1573397115666190206144223
50. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Kuwana M, Takeuchi T. Reduction of plasma IL-6 but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. *Clin Rheumatol*. 2013;32(11):1661-1666. doi: 10.1007/s10067-013-2309-0
51. Ferraccioli G, Toluoso B, Bobbio-Pallavicini F, Gremese E, Ravagnani V, Benucci M, et al. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. *PLoS One*. 2012;7(7):e40362. doi: 10.1371/journal.pone.0040362
52. Hayashi S, Suzuki K, Yoshimoto K, Takeshita M, Kurasawa T, Yamaoka K, et al. Early prognostic factors associated with the efficacy of infliximab treatment for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):155-166. doi: 10.1007/s40744-015-0022-y
53. Takasugi K, Nishida K, Natsumeda M, Yamashita M, Yamamoto W, Ezawa K. IL-6 is an independent predictive factor of drug survival after dose escalation of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(3):452-460. doi: 10.1080/14397595.2017.1361802
54. Gottenberg JE, Dayer JM, Lukas C, Ducot B, Chiochia G, Cantagrel A, et al. Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: Results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1243-1248. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200975
55. Baillet A, Gossec L, Paternotte S, Etcheto A, Combe B, Meyer O, et al. Evaluation of serum interleukin-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: Results from a French national multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):905-912. doi: 10.1002/acr.22513
56. Алексеева ОГ, Новиков АА, Северинова МВ, Авдеева АС, Александрова ЕН, Лучихина ЕЛ, и др. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):485-492. [Alekseeva OG, Novikov AA, Severinova MV, Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Luchikhina EI, et al. The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):485-492 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-485-492
57. Kondo Y, Kaneko Y, Sugiura H, Matsumoto S, Nishina N, Kuwana M, et al. Pre-treatment interleukin-6 levels strongly affect bone erosion progression and repair detected by magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1089-1094. doi: 10.1093/rheumatology/kex046
58. van Hamburg JP, Tas SW. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2018;87:69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006
59. Zhang B, Jiang W. IL-1 β , IL-17A, CRP and biologics history might serve as potential markers for clinical response to etanercept in rheumatoid arthritis patients. *Inflammopharmacology*. 2019;27(6):1123-1130. doi: 10.1007/s10787-019-00624-2
60. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R126. doi: 10.1186/ar3431
61. McDonald S, Reed R, Baricevic-Jones I; Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate; Ling S, Plant D, et al. Can serum interleukin-17 and interleukin-10 levels predict response to biologic treatments in patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1872-1873. doi: 10.1093/rheumatology/kez147
62. Sikorska D, Rutkowski R, Łuczak J, Samborski W, Witowski J. No effect of anti-TNF- α treatment on serum IL-17 in patients with rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(3):270-275. doi: 10.5114/ceji.2018.80045
63. Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1741-1748. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024
64. Lee SJ, Park W, Park SH, Shim SC, Baek HJ, Yoo DH, et al. Low baseline interleukin-17A levels are associated with better treatment response at 12 weeks to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Res*. 2015;2015:487230. doi: 10.1155/2015/487230
65. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(10):562. doi: 10.1038/nrrheum.2015.128
66. Coutant F, Miossec P. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):57-63. doi: 10.1097/BOR.0000000000000664
67. Han BK, Kuzin I, Gaughan JP, Olsen NJ, Bottaro A. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A pilot, prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:93. doi: 10.1186/s13075-016-0995-0
68. Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S, Sundqvist KG. Changes in chemokines and their receptors in blood during treatment with the TNF inhibitor infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):260-265. doi: 10.3109/03009742.2012.754937
69. Yukawa K, Mokuda S, Kohno H, Oi K, Kuranobu T, Tokunaga T, et al. Serum CXCL10 levels are associated with better responses to abatacept treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):956-963.

70. van Hooij A, Boeters DM, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, Corstjens PLAM, van der Helm-van Mil AHM, et al. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(8):e00060-17. doi: 10.1128/CVI.00060-17
71. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):28-38. doi: 10.1002/art.38904
72. Dantas AT, Marques CD, da Rocha Junior LF, Cavalcanti MB, Gonçalves SM, Cardoso PR, et al. Increased serum interleukin-9 levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Pathogenic role or just an epiphenomenon? *Dis Markers.* 2015;2015:519638. doi: 10.1155/2015/519638
73. Rauber S, Lubber M, Weber S, Maul L, Soare A, Wohlfahrt T, et al. Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat Med.* 2017;23(8):938-944. doi: 10.1038/nm.4373

Рыбакова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

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

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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