

ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, О.П. Речкина¹, Н.Е. Абайтова¹, С.С. Золотавкина¹,
А.С. Артюхов², Е.Л. Насонов^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
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
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

Цель исследования — определить клинико-диагностическое значение интерлейкина (ИЛ) 17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом (РА) в развернутой стадии заболевания.

Материал и методы. Обследовано 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., преимущественно (73,4%) женского пола, среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) лет), с длительностью болезни 9,4 (3,0; 13,0) года, II (34,4%) и III (37,0%) рентгенологическими стадиями, умеренной или высокой активностью (индекс DAS28-СОЭ (Disease Activity Score с определением скорости оседания эритроцитов) — 5,40 (4,65; 6,00)). 83,8% пациентов были серопозитивными по IgM-ревматоидному фактору (IgM РФ), 68,8% имели антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон.

Уровень ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 в сыворотке крови исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP. Верхняя граница нормы (M+3σ) при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-17А 1,78 пг/мл, для ИЛ-17F — 9,5 пг/мл, для ИЛ-23 — 91,55 пг/мл.

Результаты. Концентрации ИЛ-17А (1,16 (0,50; 2,39) пг/мл) и ИЛ-17F (5,02 (1,00; 138,80) пг/мл) у больных РА статистически значимо не отличались от контроля (0,78 (0,00; 1,65) и 4,02 (1,46; 7,31) пг/мл соответственно; $p>0,05$). Напротив, уровень ИЛ-23 у пациентов был статистически значимо выше, чем у доноров (21,36 (2,50; 4626,22) и 14,63 (0,00; 91,55) пг/мл соответственно; $p<0,05$).

Статистически значимо чаще выявлялись высокие значения ИЛ-17F (71 человек — 46,1%) и ИЛ-23 (66 человек — 42,9%), чем ИЛ-17А (46 человек — 29,9%; $p=0,003$ и $p=0,02$ соответственно). У 37 (24,0%) пациентов одновременно наблюдалась гиперпродукция ИЛ-17А и ИЛ-17F, а у 32 (20,8%) — повышение ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23. Выявлены корреляции между концентрацией ИЛ-17А и ИЛ-17F ($r=0,44$; $p<0,05$), ИЛ-17А и ИЛ-23 ($r=0,40$; $p<0,05$), ИЛ-17F и ИЛ-23 ($r=0,94$; $p<0,05$).

Не отмечено статистически значимых различий между концентрацией ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23 и частотой их повышения у пациентов с РА, позитивных или негативных по IgM РФ, а также по АЦЦП.

При повышении уровня ИЛ-17А отмечены статистически значимо более высокие индексы CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index), а также концентрация IgM РФ, чем в сравняваемой группе ($p<0,05$). У пациентов с гиперпродукцией ИЛ-17F выявлено преобладание значений СОЭ и С-реактивного белка по сравнению с нормальными значениями этого показателя ($p<0,05$). При этом концентрация ИЛ-17А коррелировала со значениями индекса SDAI ($r=0,17$; $p<0,05$), IgM РФ ($r=0,19$; $p<0,05$) и АЦЦП ($r=0,19$; $p<0,05$). При высоких значениях ИЛ-23 статистически значимо ниже было число припухших суставов (из 28; $p<0,05$), по другим показателям активности заболевания, IgM РФ и АЦЦП группы не различались. Не выявлено различий по клиническим и лабораторным показателям активности РА между больными с одновременным повышением одного, двух или трех цитокинов и группами пациентов с нормальной их концентрацией.

Заключение. У больных РА в развернутую стадию болезни гиперпродукция ИЛ-17F преобладает над частотой повышения ИЛ-17А. Концентрация ИЛ-23 в сыворотке крови статистически значимо выше у пациентов с РА по сравнению с группой контроля, а его высокие значения встречаются у 42,7% пациентов. Совместная гиперпродукция ИЛ-17А и ИЛ-17F; ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 не приводит к увеличению провоспалительного потенциала каждого отдельного цитокина.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, активность заболевания

Для цитирования: Лапкина НА, Баранов АА, Речкина ОП, Абайтова НЕ, Золотавкина СС, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):402–407.

IL-17A, IL-17F AND IL-23 IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Natalia A. Lapkina¹, Andrey A. Baranov¹, Olga P. Rechkina¹, Natalia E. Abaytova¹,
Svetlana S. Zolotavkina¹, Alexander S. Artyuhov², Evgeny L. Nasonov^{3,4}

The aim of the study was to determine the clinical and diagnostic value of interleukin (IL) 17A, IL-17F and IL-23 in rheumatoid arthritis (RA) patients in the advanced stage of the disease.

Materials and methods. We examined 154 patients with a reliable diagnosis of RA according to ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria (2010), predominantly (73.4%) female, middle-aged (56.0 (50.0; 64.0) years), disease duration of 9.4 (3.0; 13.0) years, radiologic stages II (34.4%) and III (37.0%), and moderate to high activity (DAS28-ESR — 5.40 (4.65; 6.00)). 83.8% of patients were seropositive for IgM rheumatoid factor (IgM RF) and 68.8% had antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP). 144 (93.5%) patients were taking DMARDs (methotrexate, leflunamide, sulfasalazine) as well as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids (GCs) up to 10 mg/day in terms of prednisolone.

The serum levels of IL-17A, IL-17F and IL-23 were investigated using multiplex xMAP technology. The upper limit of norm (M+3σ) in 20 sera of healthy donors was 1.78 pg/mL for IL-17A, 9.5 pg/mL for IL-17F and 91.55 pg/mL for IL-23.

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Лапкина Наталья Александровна, lanaal@rambler.ru
Contacts: Natalia Lapkina, lanaal@rambler.ru

Поступила 04.03.2024
Принята 05.07.2024

Results. IL-17A (1.16 (0.50; 2.39) pg/mL) and IL-17F (5.02 (1.00; 138.80) pg/mL) concentrations in RA patients were not significantly different from controls (0.78 (0.00; 1.65) and 4.02 (1.46; 7.31) pg/mL; $p>0.05$). In contrast, IL-23 levels were significantly higher in patients than in donors (21.36 (2.50; 4626.22) and 14.63 (0.00; 91.55) pg/mL; $p<0.05$). High values of IL-17F (71 patients – 46.1%) and IL-23 (66 patients – 42.9%) were significantly more frequently detected than IL-17A (46 patients – 29.9%; $p=0.003$ and $p=0.02$, respectively). Hyperproduction of IL-17A and IL-17F was simultaneously observed in 37 (24.0%) patients, and 32 (20.8%) patients had an increase in IL-17A, IL-17F and IL-23. Correlations between IL-17A and IL-17F concentration ($r=0.44$; $p<0.05$), IL-17A and IL-23 ($r=0.40$; $p<0.05$), IL-17F and IL-23 ($r=0.94$; $p<0.05$) were found.

No statistically significant differences were observed between the concentration of IL-17A, IL-17F, IL-23 and the frequency of their elevation in RA patients positive or negative for IgM RF, as well as ACCP. When IL-17A level was elevated, CDAI (Clinical Disease Activity Index) and SDAI (Simplified Disease Activity Index) indices and IgM RF concentration were significantly higher than in the comparison group ($p<0.05$). In patients with IL-17F hyperproduction predominance of ESR and C-reactive protein values was revealed in comparison with normal values of this index ($p<0.05$). At the same time, IL-17A concentration correlated with SDAI ($r=0.17$; $p<0.05$), IgM RF values ($r=0.19$; $p<0.05$) and ACCP ($r=0.19$; $p<0.05$). When IL-23 values were high, the HR was significantly lower 28 ($p<0.05$), and the groups did not differ in other measures of disease activity, IgM RF and ACCP. No differences in clinical and laboratory indicators of RA activity were found between patients with simultaneous elevation of one, two or three cytokines and groups of patients with their normal concentrations.

In RA patients in the advanced stage of the disease, IL-17F hyperproduction prevails over the frequency of IL-17A elevation. The concentration of IL-23 in serum is significantly higher in patients with RA compared to the control group, and its high values are found in 42.7% of patients. The combined hyperproduction of IL-17A and IL-17F; IL-17A, IL-17F and IL-23 does not increase the proinflammatory potential of each individual cytokine.

Key words: rheumatoid arthritis, IL-17A, IL-17F, IL-23, disease activity

For citation: Lapkina NA, Baranov AA, Rechkina OP, Abaytova NE, Zolotavkina SS, Artyuhov AS, Nasonov EL. IL-17A, IL-17F and IL-23 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):402–407 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-402-407

Введение

Интерлейкин (ИЛ) 17 и ИЛ-23 являются одними из ключевых воспалительных цитокинов, вовлеченных в развитие ряда иммуновоспалительных заболеваний (ИВРЗ) человека [1, 2].

При ИВРЗ их участие наиболее изучено в патогенезе анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и представлено в ряде обзоров, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе [3–6].

Полагают, что продукция ИЛ-17 Th17-лимфоцитами играет важную роль на ранних стадиях развития ревматоидного артрита (РА) [5, 7]. В развернутой стадии роль ИЛ-17 и ИЛ-23 изучена недостаточно. Имеются отдельные публикации, в которых исследовалась только изоформа ИЛ-17A, а работы по ИЛ-23 представлены в основном в зарубежной литературе [8–10].

Цель исследования – определение клинико-диагностического значения ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом в развернутой стадии заболевания

Материал и методы

В исследование включено 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [11] и развернутой стадией заболевания (табл. 1). Протокол и дизайн исследования были одобрены локальным Эти-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом ($n=154$), Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признаки	Значение
Пол (м/ж), n (%)	41 (26,6) / 113 (73,4)
Возраст (годы)	56,0 (50,0; 64,0)
Длительность заболевания (годы)	9,4 (3,0; 13,0)
Рентгенологическая стадия (I / II / III / IV), n (%)	32 (20,8) / 53 (34,4) / 57 (37,0) / 12 (7,8)
ФК (I / II / III / IV), n (%)	34 (22,1) / 108 (70,1) / 12 (7,8) / 0
DAS28-CO3	5,40 (4,65; 6,00)
CDAI	26,65 (19,0; 33,0)
SDAI	27,18 (20,0; 35,1)
HAQ	1,44 (0,875; 1,75)
СОЭ (мм/ч)	27,0 (18,0; 40,0)
СРБ (мг/л)	10,25 (6,0; 18,5)
IgM РФ (МЕ/мл)	107,0 (77,5; 741,0)
РФ-позитивные, n (%)	129 (83,8)
АЦЦП (Ед/мл)	33,9 (15,38; 128,49)
АЦЦП-позитивные, n (%)	106 (68,8)
Фармакотерапия	
Метотрексат, n (%)	129 (83,8)
Лефлуномид, n (%)	13 (8,4)
Сульфасалазин, n (%)	2 (1,3)
Прием ГК, n (%)	44 (28,6)

Примечание: ФК – функциональный класс; DAS28 – Disease Activity Score 28; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ческим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 29.01.2015), финальный протокол и дизайн исследования были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 44 от 13.04.2021). Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования и лечения.

Большинство (73,4%) пациентов были женщины среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) лет) и с длительным течением заболевания (9,4 (3,0; 13,0) года), серопозитивные (83,8%) по IgM ревматоидному фактору (IgM РФ) и/или антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) (68,8%). Преобладали II и III рентгенологические стадии (34,4% и 37,0% соответственно) болезни. Активность заболевания у всех больных классифицировалась как умеренная или высокая (оценка по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) – 5,40 (4,65; 6,00) балла). 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин, а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон.

Всем пациентам проводилось исследование клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов, число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным и врачом по визуальной аналоговой шкале, подсчет индексов DAS28-СОЭ, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ – иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Sapphire 400 (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Сывороточный уровень ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы (М+3σ) при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-17А 1,78 пг/мл, для ИЛ-17F – 9,5 пг/мл, для ИЛ-23 – 91,55 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, а при сравнении трех и более групп – критерий

Краскела – Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации ИЛ-17А и ИЛ-17F у больных РА составили 1,16 (0,50; 2,39) и 5,02 (1,00; 138,80) пг/мл соответственно и статистически значимо не отличались от контроля (0,78 (0,00; 1,65) и 4,02 (1,46; 7,31) пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Напротив, уровень ИЛ-23 у пациентов был статистически значимо выше, чем у доноров (21,36 (2,50; 4626,22) и 14,63 (0,00; 91,55) пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

У больных РА статистически значимо чаще выявлялись высокие значения ИЛ-17F (71 человек – 46,1%) и ИЛ-23 (66 человек – 42,9%), чем ИЛ-17А (46 человек – 29,9%; $p = 0,003$ и $p = 0,02$ соответственно). При этом у 37 (24,0%) пациентов одновременно наблюдалась гиперпродукция ИЛ-17А и ИЛ-17F, а у 32 (20,8%) – повышение ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23. Выявлены корреляции между концентрацией ИЛ-17А и ИЛ-17F ($r = 0,44$; $p < 0,05$), ИЛ-17А и ИЛ-23 ($r = 0,40$; $p < 0,05$), ИЛ-17F и ИЛ-23 ($r = 0,94$; $p < 0,05$).

Не отмечено статистически значимых различий концентрации ИЛ-17А у пациентов с РА, позитивных или негативных по IgM РФ (1,16 (0,58; 2,33) и 1,74 (0,50; 3,54) пг/мл соответственно; $p > 0,05$), а также АЦЦП (1,00 (0,50; 2,63) и 1,17 (0,58; 2,17) пг/мл соответственно; $p > 0,05$). У IgM РФ-позитивных пациентов медианы ИЛ-17F (2,49 (1,00; 132,86) пг/мл) и ИЛ-23 (15,41 (2,50; 2428,95) пг/мл) были ниже, чем у IgM РФ-негативных – не достигая статистической значимости (12,38 (1,25; 56,59) и 47,29 (7,34; 337,88) пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Напротив, концентрация данных цитокинов была выше у АЦЦП-позитивных, чем у АЦЦП-негативных больных, не имея также статистически значимых различий (ИЛ-17F – 6,01 (1,00; 138,80) и 1,99 (1,00; 62,25) пг/мл; ИЛ-23 – 33,88 (2,50; 4626,22) и 8,15 (2,50; 1083,21) пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Частота встречаемости гиперпродукции ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 не различалась между группами больных с наличием или отсутствием IgM РФ и АЦЦП.

При повышении уровня ИЛ-17А отмечены статистически значимо более высокие индексы CDAI и SDAI, а также концентрация IgM РФ, чем в сравниваемой группе ($p < 0,05$; табл. 2). У пациентов с гиперпродукцией ИЛ-17F выявлено преобладание значений СОЭ

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных в зависимости от уровня исследуемых цитокинов, Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признаки	ИЛ-17А ≤1,78 пг/мл (n=108)	ИЛ-17А >1,78 пг/мл (n=46)	ИЛ-17F ≤9,5 пг/мл (n=83)	ИЛ-17F >9,5 пг/мл (n=71)	ИЛ-23 ≤91,55 пг/мл (n=88)	ИЛ-23 >91,55 пг/мл (n=66)
	1	2	3	4	5	6
ЧБС 28	10,00 (7,00; 13,00)	12,00 (8,00; 15,00)	10,00 (8,00; 13,00)	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 14,00)	10,00 (7,00; 13,00)
ЧПС 28	4,00 (1,00; 9,00)	4,00 (2,00; 9,00)	6,00 (1,00; 10,00)	4,00 (1,00; 8,00)	6,00 (1,00; 10,00)	3,00 (1,00; 6,00) ^{5-6**}
ОСЗБ, ВАШ (0–100 мм)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (45,00; 70,00)	50,00 (40,00; 65,00)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)

Признаки	ИЛ-17А ≤1,78 пг/мл (n=108)	ИЛ-17А >1,78 пг/мл (n=46)	ИЛ-17F ≤9,5 пг/мл (n=83)	ИЛ-17F >9,5 пг/мл (n=71)	ИЛ-23 ≤91,55 пг/мл (n=88)	ИЛ-23 >91,55 пг/мл (n=66)
	1	2	3	4	5	6
ОСЗВ, ВАШ (0–100 мм)	50,00 (40,00; 50,00)	50,00 (45,00; 60,00)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (40,00; 50,00)	50,00 (40,00; 60,00)	50,00 (40,00; 50,00)
Боль, ВАШ (0–100 мм)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (45,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)	50,00 (40,00; 70,00)
DAS28-СОЭ (баллы)	5,38 (4,52; 5,92)	5,53 (4,88; 6,26)	5,38 (4,46; 5,98)	5,42 (4,86; 6,01)	5,44 (4,51; 6,11)	5,33 (4,86; 5,87)
CDAI (баллы)	26,00 (18,00; 32,00)	27,25 (21,50; 36,00) ^{1-2*}	26,25 (19,00; 34,00)	25,00 (20,00; 33,00)	27,00 (19,00; 35,00)	24,25 (20,00; 32,00)
SDAI (баллы)	26,68 (19,56; 33,38)	28,91 (22,81; 38,80) ^{1-2*}	27,55 (19,92; 35,00)	26,71 (21,46; 36,450)	27,86 (20,00; 35,60)	25,29 (20,00; 33,13)
HAQ (баллы)	1,50 (0,88; 1,75)	1,31 (0,75; 1,63)	1,50 (0,88; 1,750)	1,13 (0,75; 1,75)	1,50 (0,88; 1,75)	1,00 (0,75; 1,13)
СОЭ (мм/ч)	26,00 (18,00; 37,50)	30,50 (18,00; 45,00)	24,50 (17,00; 35,00)	30,00 (19,00; 42,00) ^{3-4*}	25,00 (17,00; 37,00)	29,00 (19,00; 42,00)
СРБ (мг/л)	9,90 (5,95; 16,45)	11,95 (6,54; 23,50)	8,40 (5,90; 15,50)	12,30 (6,90; 24,00) ^{3-4*}	8,50 (6,00; 15,60)	13,40 (6,90; 23,50)
IgM РФ (МЕ/мл)	100,00 (77,00; 606,00)	488,00 (90,00; 857,00) ^{1-2*}	104,00 (78,00; 886,00)	273,00 (75,00; 627,00)	102,00 (77,00; 884,00)	399,00 (78,00; 685,00)
IgM РФ+, n (%)	87 (80,6)	38 (82,6)	71 (85,5)	54 (76,0)	74 (84,1)	51 (77,3)
АЦЦП (Ед/мл)	33,56 (14,79; 90,54)	45,26 (15,59; 141,53)	35,20 (14,12; 113,03)	33,05 (16,08; 134,94)	34,05 (14,06; 128,49)	33,78 (16,08; 134,94)
АЦЦП+, n (%)	69 (63,9)	30 (65,2%)	53 (63,9)	46 (64,8)	57 (64,8)	42 (63,6)

Примечание: ИЛ – интерлейкин; ЧБС 28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС 28 – число припухших суставов из 28; ОСЗВ – общая оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОСЗВ – общая оценка состояния здоровья врачом; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

и СРБ по сравнению с нормальными значениями этого показателя ($p < 0,05$). При этом концентрация ИЛ-17А коррелировала со значениями индекса SDAI ($r = 0,17$; $p < 0,05$), IgM РФ ($r = 0,19$; $p < 0,05$) и АЦЦП ($r = 0,19$; $p < 0,05$).

ЧПС 28 было статистически значимо ниже при высоких значениях ИЛ-23 ($p < 0,05$). По другим признакам, включая частоту встречаемости IgM РФ и АЦЦП, сравниваемые группы больных не различались между собой.

В группах больных с одновременным повышением как двух (ИЛ-17А и ИЛ-17F), так и трех (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23) цитокинов значения СРБ были статистически значимо выше, чем у остальных пациентов (15,40 (8,20; 25,70) и 9,00 (5,90; 15,50) мг/л соответственно, $p < 0,01$; 15,05 (8,10; 25,30) и 9,35 (5,90; 16,30) мг/л соответственно, $p < 0,05$). Не обнаружено различий по DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI, значениям СОЭ, частоте встречаемости и уровню IgM РФ, АЦЦП ($p > 0,05$) в анализируемых группах. Кроме того, не выявлено различий по всем исследуемым клиническим и лабораторным показателям активности РА между больными с одновременным повышением одного, двух или трех цитокинов и группами пациентов с нормальной их концентрацией.

Обсуждение

В настоящее время остается актуальным изучение роли ИЛ-17 и ИЛ-23 в патогенезе при РА. Это связано как с разработкой новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих их основные патогенетические эффекты, так и с постоянным поиском

новых маркеров активности РА и эффективности проводимой терапии [3, 4, 12–14].

Высокие значения ИЛ-17 у больных РА выявляются как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости и коррелируют с активностью заболевания, длительностью [15] и тяжестью болезни [16–18], развитием субклинического синовита [19], деструкцией суставов [20] и гиперпродукцией АЦЦП [7]. Однако другие авторы не обнаружили связи между постоянно высоким уровнем ИЛ-17 в плазме крови и клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА [21].

В настоящее время известно, что сывороточный уровень ИЛ-17А выше у больных с ранним РА, чем у пациентов с развернутой стадией болезни, и коррелирует с концентрацией ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферона γ [7, 22]. Концентрации ИЛ-17 в сыворотках пациентов с ранним РА (<9 недель) существенно выше, чем на более поздних стадиях заболевания [23]. У практически здоровых людей до развития у них РА уровень ИЛ-17 был выше, чем после дебюта заболевания [24].

Однако, по данным Н.М. Al-Saadany и соавт. [9], у больных РА выявлено повышение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови в развернутую стадию болезни, которое статистически значимо коррелировало со значениями DAS-28, СОЭ, СРБ, ФНО- α , числом эрозий, подсчитанным по методу Шарпа в модификации Ван дер Хейде, и данными МРТ.

По нашим данным, у больных РА в развернутую стадию болезни, несмотря на отсутствие статистически

значимых различий в сравнении с контролем концентраций ИЛ-17А и ИЛ-17F, у части пациентов регистрируются высокие значения этих цитокинов, в большинстве случаев (76,0%) изолированно. При этом гиперпродукция ИЛ-17F статистически значимо преобладает над частотой повышения ИЛ-17А.

Известно, что наряду с ИЛ-17А, Th17 синтезируют ИЛ-17F, участвующий в развитии воспаления при РА. Полагают, что ИЛ-17F имеет менее выраженную воспалительную активность по сравнению с ИЛ-17А и обладает определенными функциональными отличиями [25, 26], что подтверждается и полученными нами данными. Так, гиперпродукция ИЛ-17А ассоциировалась с более высокими индексами SDAI и CDAI, концентрацией IgM РФ, а увеличение ИЛ-17F — с повышенными значениями СОЭ и СРБ. Выявлены корреляционные связи концентрации ИЛ-17А с индексом SDAI, уровнем IgM РФ, АЦЦП. Концентрация ИЛ-17F не была взаимосвязана ни с одним из этих показателей.

Несмотря на широкий спектр провоспалительных эффектов, полагают, что ИЛ-17А обладает умеренной активностью по сравнению с другими цитокинами, участвующими в развитии воспаления [2]. В то же время уникальным свойством ИЛ-17 является синергическое взаимодействие с другими цитокинами, участвующими в иммунопатогенезе РА, особенно ФНО- α [4]. ИЛ-17 действует как фактор амплификации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8) [13, 26]. По-видимому, активное участие ИЛ-17 в воспалении в большей степени связано не с его абсолютной концентрацией, а с потенциалом амплифицирующих эффектов, реализующихся в процессе межклеточных взаимодействий между Т-клетками и стромальными клетками сустава, что имеет крайне важное значение в развитии воспаления суставов при РА [4]. При этом, по нашим данным, одновременное наличие у больных высоких значений ИЛ-17А и ИЛ-17F не приводит к дополнительной суммации провоспалительного потенциала каждого отдельного цитокина.

У больных РА выявлено увеличение концентрации ИЛ-23 как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости [27, 28]. Данные, касающиеся взаимосвязи уровня ИЛ-23 с клинико-лабораторными показателями активности РА, противоречивы. Так, Y.Y. Guo и соавт. [8] у больных РА выявили положительную корреляционную взаи-

мосвязь сывороточного уровня ИЛ-23 с индексом DAS28, концентрацией СРБ и ИЛ-17. Однако другие авторы не установили связи между базальным уровнем ИЛ-23 и показателями активности РА [27].

По нашим данным, концентрация ИЛ-23 в сыворотке крови была статистически значимо выше у пациентов с РА по сравнению с группой контроля. Высокие значения ИЛ-23 выявлены у 42,7% пациентов, что было статистически значимо чаще, чем повышение ИЛ-17А, но сопоставимо с частотой увеличения ИЛ-17F. Мы не выявили связи концентрации ИЛ-23 с клинико-лабораторными показателями активности заболевания, но обнаружили взаимосвязь концентрации ИЛ-23 с уровнем ИЛ-17F и ИЛ-17А в сыворотке крови у больных РА. Совместная гиперпродукция ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 имела место у 20,8% пациентов, но, как и в случае с одновременным увеличением ИЛ-17А и ИЛ-17F, не приводила к увеличению провоспалительного эффекта отдельных цитокинов.

Наши результаты в определенной мере подтверждают гетерогенность механизмов воспаления при РА в аспекте выделения групп пациентов, у которых развитие заболевания может характеризоваться преобладанием Th17-типа иммунного ответа [4], в рамках ИЛ-23/ИЛ-17 иммунорезистивности ИВРЗ [29].

В целом активация Th17-типа иммунного ответа имеет важное значение при развитии патологического процесса при РА на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя), в формировании гетерогенных эндотипов РА (ИЛ-17-зависимый субтип), неэффективности БПВП или ГИБП и коморбидной патологии [4]. Уточнение роли ИЛ-17А/ИЛ-17F и ИЛ-23 в иммунопатогенезе РА создает предпосылки для расширения возможностей персонализированной терапии этого заболевания.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
- 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
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Усачева ЮВ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):165-180. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, Dubinina TV, Usacheva JV. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165-180 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-165-180
- Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5
- Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415-429. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
- Новиков АА, Александрова ЕН, Лукина ГВ. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. *Альманах клинической медицины*. 2019;47 (5):393-399. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Lukina GV. Serum cytokine profile in early and established

- rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):393-399 [In Russ.]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058
8. Guo YY, Wang NZ, Zhao S, Hou LX, Xu YB, Zhang N. Increased interleukin-23 is associated with increased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(5):850-854.
 9. Al-Saadany HM, Hussein MS, Gaber RA, Zaytoun HA. Th-17 cells and serum IL-17 in rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and severity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2016;38(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejr.2015.01.001
 10. Abu Al Fadl EM, Fattouh M, Allam AA. High IL-23 level is a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. *Egypt J Immunol*. 2013;20(2):85-92.
 11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham 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
 12. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
 13. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: A historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):860-865. doi: 10.1038/s41423-021-00644-5
 14. 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/adv.202004433
 15. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1201-1207. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
 16. Siloși I, Boldeanu MV, Cojocaru M, Biciușcă V, Pădureanu V, Bogdan M, et al. The relationship of cytokines IL-13 and IL-17 with autoantibodies profile in early rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2016;2016:3109135. doi: 10.1155/2016/3109135
 17. Costa CM, Santos MATD, Pernambuco AP. Elevated levels of inflammatory markers in women with rheumatoid arthritis. *J Immunoassay Immunochem*. 2019;40(5):540-554. doi: 10.1080/15321819.2019.1649695
 18. Schofield C, Fischer SK, Townsend MJ, Mosesova S, Peng K, Setiadi AF, et al. Characterization of IL-17AA and IL-17FF in rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. *Bioanalysis*. 2016;8(22):2317-2327. doi: 10.4155/bio-2016-0207
 19. Misra S, Mondal S, Chatterjee S, Dutta S, Sinha D, Bhattacharjee D, et al. Interleukin-17 as a predictor of subclinical synovitis in the remission state of rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2022;153:155837. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155837
 20. Ndongo-Thiam N, Miossec P. A cell-based bioassay for circulating bioactive IL-17: Application to destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1629-1631. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207110
 21. Gullick NJ, Abozaid HS, Jayaraj DM, Evans HG, Scott DL, Choy EH, et al. Enhanced and persistent levels of interleukin (IL)-17⁺ CD4⁺ T cells and serum IL-17 in patients with early inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):292-301. doi: 10.1111/cei.12167
 22. Lee K, Min HK, Koh SH, Lee SH, Kim HR, Ju JH, et al. Prognostic signature of interferon- γ and interleukin-17A in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):999-1005. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkbvch
 23. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, 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:R784-95. doi: 10.1186/ar1733
 24. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383-391. doi: 10.1002/art.27186
 25. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med*. 2008;205(5):1063-1075. doi: 10.1084/jem.20071978
 26. Burns LA, Maroof A, Marshall D, Steel KJA, Lalnunhlimi S, Cole S, et al. Presence, function, and regulation of IL-17F-expressing human CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol*. 2020;50(4):568-580. doi: 10.1002/eji.201948138
 27. Zaky DS, El-Nahrery EM. Role of interleukin-23 as a biomarker in rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity. *Int Immunopharmacol*. 2016;31:105-108. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.011
 28. Kim HR, Cho ML, Kim KW, Juhn JY, Hwang SY, Yoon CH, et al. Up-regulation of IL-23p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by IL-17 through PI3-kinase-, NF- κ B- and p38 MAPK-dependent signalling pathways. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):57-64. doi: 10.1093/rheumatology/ kel159
 29. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 [In Russ.]]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420

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

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

Речкина О.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0444-2346>

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

Золотавкина С.С. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5914-5209>

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

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