

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК 616. 72-002.77-055.2

МПК А 61 В 5/0285

G 01 N 33/48

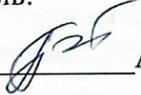
Хощанов Ержан Ерланович

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ЖЕНЩИН**

7М10102 – «Медицина»

Диссертация на соискание академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор  Айнабекова Б.А.

Научный консультант:

д.м.н., профессор  Кушугулова А.Р.

Рецензент:

к.м.н., врач-ревматолог высшей категории  Табенова А.А.

Астана 2023

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	10
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	12
ВВЕДЕНИЕ	14
1. ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1 Механизмы местного и общего иммунного ответа при ревматоидном артрите	17
1.2 Роль цитокинов в развитии ревматоидного артрита	19
1.3 Динамика цитокинового профиля на фоне лечения	26
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Критерии для отбора участников исследования	29
2.2 Дизайн и методы исследования	30
2.3 Этапы исследования материала	32
2.4 Методы статистической обработки результатов исследования	35
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
3.1 Клиническое течение ревматоидного артрита у исследованных больных	37
3.2 Цитокиновый профиль в исследуемых группах	42
3.2.1 Анализ уровней провоспалительных цитокинов в основной и контрольной группах	42
3.2.2 Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в основной и контрольной группах	44
3.3 Особенности клинического течения ревматоидного артрита в зависимости от изменений уровня цитокинов	45
3.4 Оценка содержания уровней цитокинов на фоне базисной терапии исследованных больных	60
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
ВЫВОДЫ	71
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	72
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	73
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Авторское свидетельство	85
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акт внедрения	86
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Выписка из протокола заседания Локальной этической комиссии ЧУ «National Laboratory Astana»	87
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Решение Локального Биоэтического комитета НАО «Медицинский университет Астана»	88
ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Сертификаты об участии в международных конференциях	89
ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ)	92
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж – Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ)	94
ПРИЛОЖЕНИЕ З – Индекс активности заболевания DAS-28	95

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта: принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. (последние изменения: октябрь 2013г. на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия).
2. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
3. ГОСТ 7.1-2003 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.
4. ГОСТ 7.12-93 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
5. ГОСТ 7.32-2017 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
6. ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.
7. Инструкция по оформлению диссертации и автореферата – приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-Зж от 28.09.2004 г.
8. ГОСО РК-7.09.108-2009 г. утвержден приказом МЗ РК №261 от 17.06.2011 г. Послевузовское образование. Магистратура.
9. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
10. РИ-МУА-18-21 Требования к содержанию, оформлению и защите магистерской диссертации и проекта. Утверждена решением Правления НАО «Медицинский университет Астана» №18 от 18.06.2021 г.
11. СУ-МУА-04 Стандарт университета. Термины и определения.
12. Закон Республики Казахстан. О системе здравоохранения: принят 4 июня 2003 года.
13. Закон Республики Казахстан. Об охране здоровья граждан: принят 7 июля 2006 года.
14. Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Концепции реформирования медицинского и фармацевтического образования Республики Казахстан: утв. 24 апреля 2006 года, №317.
15. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Номенклатуры медицинских и фармацевтических специальностей: утв. 12 февраля 2007 года, №97.

16. Стратегический план министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2009-2011 годы: утв. постановлением Правительства Республики Казахстан от 23 декабря 2008 года, №1213.

17. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Правил оказания специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи: утв. 20 декабря 2010 года, №986.

18. Руководство по проведению добросовестных клинических исследований (ICH EWG E6. Good Clinical Practice Guideline for Good Clinical Practice draft 9, step 2 27/04/96).

19. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (ETS N 164.4.04.97).

20. Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Клинический протокол диагностики и лечения. Ревматоидный артрит: утв. 29 сентября 2016 года, №12.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, IgG – это гетерогенная группа IgG-аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филаггрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин.

АЦЦП-негативный – отсутствие антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

АЦЦП-позитивный – наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

Микробиота – это совокупность всех микробов, которые локализованы в определенных органах и системах (микробиота кишечника, кожи, слизистых оболочек), а микробиом представляет собой совокупность всех микробов, населяющих весь организм человека.

Микробиоценоз (микробное сообщество, ассоциация, микробиом) – совокупность популяций разных видов микроорганизмов, обитающих в определенном биотопе.

Мультиплексный иммуноанализ – тип медико-биологических аналитических методов, позволяющих одновременно измерять наличие многочисленных сложных молекул в одном биологическом образце.

Опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ) – опросник состояния здоровья для оценки функциональной способности больных, учитывающий функциональный индекс нарушения жизнедеятельности; разработан в 1978 году доктором медицинских наук James F. Fries и его коллегами из Стэнфордского университета, широко используется во всем мире и стал обязательным показателем результатов клинических испытаний при ревматоидном артрите и некоторых других заболеваниях.

Поздняя стадия РА – длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.

Развернутая стадия РА – длительность болезни более 1 года при наличии типичной симптоматики.

Ревматоидный артрит – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

Ревматоидный фактор – аутоантитела, реагирующие в качестве аутоантигена с собственными иммуноглобулинами G, подвергшимися изменениям под влиянием какого-либо агента. Синтезируются плазматическими клетками синовиальной оболочки. Из суставов попадают в кровь, где создают иммунные комплексы, повреждающие стенки сосудов и синовиальную оболочку.

РФ-негативный – отсутствие ревматоидного фактора.

РФ-позитивный – присутствие ревматоидного фактора.

DAS-28 – индекс активности болезни, состоящий из нескольких дискретных значений активности ревматоидного артрита, объединенных в единый инструмент для оценки тяжести заболевания.

EGF – Эпидермальный фактор роста (англ. Epidermal Growth Factor, EGF), представляет собой цитокин, который стимулирует клеточный рост и клеточную дифференцировку с помощью рецептора эпидермального фактора роста.

Eotaxin/CCL11 – эозинофильный хемотаксический белок, являющийся фактором миграции эозинофильных гранулоцитов, обладающий высокой селективностью в отношении своего рецептора CCL11, при участии которого происходит хемотаксис, активация и дегрануляция тканевых эозинофилов.

FGF-2 – основной фактор роста фибробластов, цитокин, стимулирующий рост эндотелиальных клеток, рост фибробластов, пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток.

Flt-3 – *fms*-подобная тирозинкиназа 3, рецептор цитокинов, относится к рецепторным тирозинкиназам III класса, принимающий участие в развитии гемопоэтических стволовых клеток.

Ligand Fractalkine – хемокин-CX3CL1 или фракталкин представляет собой многодоменный белок с молекулярной массой 95 кДа, поддерживающий воспалительный процесс в сосудистой стенке, путем активации лейкоцитов, вызывая хемотаксис, также вызывающий локальную вазоконстрикцию и процессы ремоделирования сосудистой стенки.

Luminex xMAP – метод мультиплексного анализа, заключающийся в измерении интенсивности флюорисценции полистироловых микросфер, меченных двумя флюоресцентными красителями с различной длиной волны излучения, что позволяет составить до 100 спектральных адресов микрочастиц.

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор является гемопоэтическим цитокином, стимулирующим Т-хелперный иммунный ответ 2-го типа.

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (от англ. Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor), является гемопоэтическим ростовым фактором и модулятором иммунного ответа.

GRO- α – хемокин CXС является провоспалительным хемокином, участвующий в миграции лимфоцитов, экспрессирующих CXCR3, к участкам воспаления, таким образом способствует хемотаксису активированных Т-клеток и их поляризации.

IFN- α 2 – интерферон альфа-2 является цитокином врожденного иммунного ответа, вырабатываемый при распознавании многих патогенов, также способный снижать скорость пролиферации делящихся клеток и проявлять иммуномодулирующую активность.

IFN- γ – интерферон гамма это димеризованный растворимый цитокин, который является единственным членом класса интерферонов II типа.

IL-1 α – интерлейкин 1 альфа является провоспалительным цитокином,

контролирующим активность лейкоцитов, увеличивающий количество клеток костного мозга и приводящий к дегенерации суставов.

IL-1 β – интерлейкин 1 бета цитокин, медиатор воспаления и иммунитета, относящийся к семейству интерлейкина 1, сходен с *IL-1 α* .

IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина 1 белок человека, принадлежащий к семейству *IL-1*, который связываясь с рецептором интерлейкина-1, препятствует активации внутриклеточного сигнального каскада этого провоспалительного цитокина.

IL-2 – интерлейкин 2, медиатор воспаления, продуцирующийся Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию.

IL-4 – это цитокин, индуцирующий дифференцировку Т0-хелперов в Th2-клетки, родственен интерлейкину 13 и имеет сходные с ним функции, вырабатывается тучными клетками, эозинофилами и базофилами.

IL-5 – полипептидный цитокин, относящийся к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с интерлейкином 3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующим фактором.

IL-6 – является мультифункциональным цитокином, оказывающим влияние на многие органы и системы, регулирующий процессы созревания антител, продуцирующих В-лимфоциты.

IL-8 – медиатор воспаления, продуцирующийся под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом под действием фактора некроза опухолей (ФНО), ИЛ-1 и ИЛ-3.

IL-9 – основной лимфопоэтический фактор, синтезируемый CD4+ хелперными клетками, который стимулирует клеточное деление и предотвращает апоптоз.

IL-10 – противовоспалительный цитокин с молекулярной массой 17 - 21 кДа, продуцирующийся Th2-клетками, подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов, особенно секрецию активированными моноцитами *IL-1 β* , TNF и *IL-6*.

IL-12 (p70) – активный гетеродимер p70 интерлейкина 12, который представляет собой гетеродимерный цитокин и состоит из пучка четырех альфа-спиралей.

IL-13 – цитокин, вырабатываемый преимущественно активированными Т-лимфоцитами, который влияет на дифференцировку и функции моноцитов и макрофагов, подавляя их продукцию провоспалительных цитокинов.

IL-15 – цитокин, который имеет структурную схожесть с *IL-2*, продуцирующийся мононуклеарными фагоцитами и необходим для пролиферации естественных киллеров.

IL-17A – провоспалительный цитокин, который секретируется активированными Т-лимфоцитами, индуцирующий созревание CD34+ гематopoэтических предшественников в нейтрофилы.

IL-17E/IL-25 – белок, принадлежащий к семейству цитокинов *IL-17*, секретируется Т-хелперами 2 типа и тучными клетками.

IL-17F – гомодимерный белок, стимулирующий пролиферацию и

активацию Т-клеток и РВМС, а также ингибирует ангиогенез и регулирует обмен хрящевого матрикса.

IL-18 – провоспалительный цитокин, который принадлежит к семейству интерлейкина 1, также известен как интерферон-гамма-индуцирующий фактор.

IL-22 – также известный как IL-10-подобный Т-клеточный индуцибельный фактор (IL-TIF), активирует сигнальные пути Jak/STAT и MAPK, усиливая продукцию белков острой фазы.

IP-10 – гамма-интерферон-индуцируемый белок 10, также известен как хемокиновый лиганд 10 с мотивом СХС (CXCL10) представляет собой цитокин, участвующий в хемоаттракции клеток иммунной системы.

MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, также называют хемокин (мотив С-С) лиганд 2 (CCL2) представляет собой цитокин, относящийся к группе СС-хемокинов (β -хемокинов), являющийся наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов.

MCP-3 – специфичный для моноцитов хемокин 3, или хемокин (мотив С-С) лиганд 7 (CCL7), участвующий в рекрутинге и активации различных типов лейкоцитов.

MIG (CXCL9) – хемокин (мотив СХС лиганд 9), представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству хемокинов СХС, который также известен как монокин, индуцируемый гамма-интерфероном.

MIP-1 α – воспалительные белки макрофагов 1 альфа, являются хемокинами, продуцируемыми макрофагами и моноцитами после их стимуляции бактериальным эндотоксином или провоспалительными цитокинами, особенно IL-1 β .

PDGF-AA – рецептор для фактора роста тромбоцитов α -типа является одним из многочисленных факторов роста, содержащийся в α -гранулах в тромбоцитах и участвующий в ангиогенезе.

PDGF-AB/BB – рецептор для фактора роста тромбоцитов β -типа относится к рецепторам с тирозинкиназной активностью, регулирующими пролиферацию, дифференцировку и рост клеток.

RANTES – хемокин (мотив С-С) лиганд 5, экспрессируемый и предположительно секретлируемый нормальными Т-клетками при их активации, является мощным активатором острого и хронического воспалительного процесса.

sCD40L – растворимый CD40 лиганд, хемокин влияющий на систему комплемента, который приводит к образованию тромбоцит-тромбоцитарных агрегатов и к связыванию тромбоцитов с макрофагами, Т-лимфоцитами и эндотелиальными клетками.

TGF- α – трансформирующий фактор роста альфа, член цитокинового семейства эпидермальных факторов роста (EGF), который продуцируется в макрофагах, клетках мозга и кератиноцитах.

TNF- α – провоспалительный цитокин, синтезируемый макрофагами и моноцитами, который стимулирует продукцию таких цитокинов как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, IFN- γ .

TNF- β – провоспалительный цитокин, экспрессирующийся различными клетками, включая Т-клетки, В-клетки и естественные клетки-киллеры, который стимулирует пролиферацию и передачу сигналов воспалительного каскада в фибробластоподобных синовиоцитах.

VEGF – сигнальный белок, который вырабатывается различными клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза. Наиболее многофункциональным из данного семейства белков является VEGF-A, который увеличивает проницаемость микрососудов.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллированному пептиду
ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли
ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты
ГКС - Глюкокортикостероиды
ИМТ – индекс массы тела
ЛЭК – локальный этический комитет
НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ФК – функциональный класс
ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов
DMARDs – модифицирующие заболевание противоревматические препараты
EGF – эпидермальный фактор роста
Eotaxin/CCL11 – эозинофильный хемотаксический белок
FGF-2 – основной фактор роста фибробластов
Flt-3 – fms-подобная тирозинкиназа 3
ligand Fractalkine – хемокин-CX3CL1 или фракталкин
G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GRO- α – хемокин CXС
HAQ – Health Assessment Questionnaire опросник для определения уровня качества жизни пациента
IFN- α 2 – интерферон альфа-2
IFN- γ – интерферон гамма
IL-1 α – интерлейкин 1 альфа
IL-1 β – интерлейкин 1 бета
IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина 1
IL-2 – интерлейкин 2
IL-3 – интерлейкин 3
IL-4 – интерлейкин 4
IL-5 – интерлейкин 5
IL-6 – интерлейкин 6
IL-7 – интерлейкин 7
IL-8 – интерлейкин 8
IL-9 – интерлейкин 9
IL-10 – интерлейкин 10
IL-12 (p40) – интерлейкин 12 (гомодимер p40)
IL-12 (p70) – интерлейкин 12 (гетеродимер p70)
IL-13 – интерлейкин 13

IL-15 – интерлейкин 15
IL-17A – интерлейкин 17A
IL-17E/IL-25 – интерлейкин 17E/интерлейкин 25
IL-17F – интерлейкин 17F
IL-18 – интерлейкин 18
IL-22 – интерлейкин 22
IP-10 – гамма-интерферон-индуцируемый белок 10
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1
MCP-3 – специфичный для моноцитов хемокин 3
MIG (CXCL9) – монокин, индуцируемый гамма-интерфероном или хемокин (мотив CXС) лиганд 9
MIP-1 α – воспалительные белки макрофагов 1 альфа
PDGF-AA – рецептор для фактора роста тромбоцитов α -тип
PDGF-AB/BB – рецептор для фактора роста тромбоцитов β -тип
RANTES – хемокин (мотив C-C) лиганд 5
sCD40L – растворимый CD40 лиганд
TGF- α – трансформирующий фактор роста альфа
TNF- α – фактор некроза опухоли альфа
TNF- β – фактор некроза опухоли бета
VEGF – Фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1 Функции цитокинов, участвующих в развитии ревматоидного артрита	22
Таблица 2 Анализ социального статуса основной и контрольной групп исследования	37
Таблица 3 Сравнение анамнестических данных в исследуемых группах	38
Таблица 4 Анализ гинекологического анамнеза основной и контрольной групп исследования	38
Таблица 5 Сравнение объективных данных исследуемой и контрольной групп исследования	39
Таблица 6 Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов у лиц основной и контрольной групп исследования	42
Таблица 7 Корреляционный анализ уровней цитокинов и длительности заболевания в основной группе исследования	45
Таблица 8 Анализ содержания провоспалительных цитокинов в зависимости от активности заболевания по DAS-28 в основной группе исследования	46
Таблица 9 Сравнительный анализ содержания провоспалительных цитокинов в зависимости от влияния течения заболевания на функциональную активность пациенток основной группы исследования ...	49
Таблица 10 Анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от рентген стадии РА в основной группе исследования	52
Таблица 11 Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от ФК в основной группе исследования	55
Таблица 12 Корреляционный анализ уровней цитокинов и лабораторных показателей в основной группе исследования	58
Таблица 13 Анализ уровней цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и Лефлуномид	61
Таблица 14 Сравнительный анализ уровней цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и ГИБП	62
Таблица 15 Анализ содержания цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и НПВС	64
Таблица 16 Сравнительный анализ содержания цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и НПВС+ГКС	66
Рисунок 1 Схема патомеханизма ревматоидного артрита	19
Рисунок 2 Дизайн исследования	30
Рисунок 3 Принцип подготовки рабочих стандартов	33
Рисунок 4 Основные этапы проведения мультиплексного анализа методом Lumiplex xMAP	35
Рисунок 5 Количественное соотношение пациенток по активности заболевания в исследуемой группе	40
Рисунок 6 Анализ клинического течения заболевания в основной группе исследования	41
Рисунок 7 Анализ суставного синдрома в исследуемой группе	42

Рисунок 8 Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов у лиц основной и контрольной групп исследования	45
Рисунок 9 Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от активности заболевания в основной группе исследования	49
Рисунок 10 Сравнительный анализ содержания противовоспалительных цитокинов в зависимости от влияния течения заболевания на функциональную активность пациенток основной группы исследования	52
Рисунок 11 Анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от рентген стадии РА в основной группе исследования	55
Рисунок 12 Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от ФК в основной группе исследования	58

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность:

Ревматоидный артрит (РА) – часто встречающееся и тяжелое хроническое системное иммуновоспалительное заболевание суставов [1], распространенность которого, в разных странах мира, составляет 0,5-2% среди взрослого населения [2-4]. По половозрастному признаку РА встречается у женщин в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, причем пик начала заболевания отмечается у лиц трудоспособного возраста [5, 6]. В Республике Казахстан распространенность РА составляет 0,36–0,38‰, а заболеваемость равна 0,085–0,087‰ [7].

Известно, что нарушения иммунного ответа лежат в основе патогенеза РА, при этом важная роль в возникновении и прогрессировании болезни принадлежит лимфоцитарной и цитокиновой системам [8].

На сегодняшний день для постановки диагноза РА используются следующие лабораторные маркеры: повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) [9-11]. Ревматоидный фактор обнаруживается не только при РА, но и при других аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях [12-14]. Антитела к циклическому цитруллированному пептиду, в свою очередь, выявляются примерно у 2/3 пациентов с РА и у 1-3% здоровых людей [15, 16]. Эти аутоантитела могут образовывать иммунные комплексы в суставах, которые могут способствовать вовлечению иммунных клеток через активацию комплемента и прямую активацию иммунных клеток, что приводит к секреции хемокинов и цитокинов [17]. К тому же, само высвобождение медиаторов воспаления усиливает иммунный ответ и, вероятно, приводит к развитию системных и суставных проявлений, способствует хроническому воспалению и разрушению хряща и кости, таким образом способствуя более тяжелому течению РА [18, 19].

Исследования, направленные на изучение содержания цитокинов у пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе и с РА, единичны. Так, например, шведские исследователи отметили изменчивость Th17 клеток при РА [20], которая приводит к увеличению экспрессии интерлейкина 17 (IL-17A, IL-17F), IL-6, IL-22, интерферона γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли (TNF- α) [21,22].

Кроме того, имеются единичные данные из Китая и Германии об увеличении содержания уровней интерферона гамма (IFN- γ), фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), макрофагального белка воспаления (MIP-1) у больных РА, и концентрация данных цитокинов может быть связана с активностью воспалительного процесса [23-28].

Однако, исследований по изучению содержания цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом в странах СНГ, в том числе и в Казахстане, нет.

Таким образом, исследование цитокинового профиля при ревматоидном артрите в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной проблемой во всем мире, включая Казахстан.

Цель исследования:

Изучить клинико-иммунологические особенности течения ревматоидного артрита у женщин.

Объект и предмет исследования:

В исследование были включены 35 пациенток с диагнозом ревматоидный артрит и контрольная группа здоровых лиц в количестве 30 женщин.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности клинического течения в исследуемой группе женщин с ревматоидным артритом;
2. Исследовать уровни провоспалительных цитокинов в исследуемой группе;
3. Оценить уровни противовоспалительных цитокинов в исследуемой группе женщин с ревматоидным артритом;
4. Проанализировать особенности клинического течения ревматоидного артрита в зависимости от изменений уровня цитокинов;
5. Оценить содержание уровней цитокинов в зависимости от базисной терапии в исследуемой группе.

Методы исследования:

- Анализ клинического течения ревматоидного артрита по данным рентгенологического исследования суставов, СОЭ, СРБ, РФ и АЦЦП.
- Анализ клинического течения ревматоидного артрита с помощью Индекса DAS28, опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ).
- Определение уровня провоспалительных (sCD40L, Eotaxin/CCL11, FGF-2, Flt-3L, ligand Fractalkine, G-CSF, GRO- α , IFN- α 2, IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12 (p70), IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IP-10, GM-CSF, MIG, MIP-1 α , PDGF-AA, PDGF-AB/BB, RANTES, TGF- α , TNF- α , TNF- β , VEGF) и противовоспалительных цитокинов (IL-1RA, IL-4, IL-10, IL-13) при помощи набора MILLIPLEX MAP №1 Human Cytokine/Chemokine Panel 1 компании Merck для мультиплексного анализа методом Luminex xMAP в соответствии со стандартным протоколом производителя.
- Статистическая обработка данных с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.

Новизна исследования:

Впервые в Республике Казахстан исследованы уровни 34-х провоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом.

Впервые в Казахстане исследованы уровни 4-х противовоспалительных цитокинов у женщин с ревматоидным артритом.

Впервые в Казахстане изучена динамика содержания цитокинов на фоне различных вариантов базисной терапии ревматоидного артрита.

Практическая значимость:

Полученные результаты по уровням содержания тех или иных цитокинов при сопоставлении с клиническими проявлениями ревматоидного артрита могут послужить коррекции проводимой терапии у больных с ревматоидным артритом.

По результатам исследования доказана высокая эффективность применения в качестве базисной терапии генно-инженерных биологических препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов имеет положительные корреляционные взаимосвязи с длительностью заболевания ревматоидного артрита, уровнями РФ, АЦЦП, СОЭ и СРБ, также содержание цитокинов имеет достоверные различия в зависимости от нарушения функциональной способности и рентген стадии поражения суставов и активности заболевания.

2. В сравнении с другими видами базисной терапии отмечено достоверное снижение уровней цитокинов у больных ревматоидным артритом, получавших генно-инженерные биологические препараты.

Апробация диссертации:

Диссертационная работа прошла апробацию на заседании кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии (протокол № 8А от 5 апреля 2023 года), на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, кафедры внутренних болезней с курсом гериатрии, кафедры внутренних болезней с курсами нефрологии, гематологии, аллергологии и иммунологии (протокол № 9А от 24 мая 2023 года).

Публикации:

По материалам диссертации опубликована 1 статья в отечественном издании, рекомендованном КОКСОН на момент публикации (Рецензируемый медицинский научно-практический журнал «Наука и Здоровье» ISSN 2410-4280), 2 тезиса в сборнике международной конференции (64-я международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Медицинская наука, образование, практика: проблемы и пути решения», XLIV International Multidisciplinary Conference «Recent Scientific Investigation»). Получено 1 авторское свидетельство (Приложение А). Также результаты работы апробированы и внедрены в лечебно-диагностическом центре на базе ГКП на ПХВ «Городской многопрофильной больницы № 2» акимата г. Астана (Приложение Б). Участие в 3-х международных конференциях (Приложения Д).

Объем и структура диссертации:

Диссертационная работа состоит из введения, 3-х разделов, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Работа изложена на 85-ти страницах машинописного текста, включает 16 таблиц и 12 рисунков. Список использованной литературы содержит 137 наименований.

1 ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Механизмы местного и системного иммунного ответа при ревматоидном артрите

Взаимодействие человека с окружающей средой осуществляется непосредственно через слизистые оболочки, где местный иммунитет представлен популяцией разных видов микроорганизмов, т.е. микробиоценозом. Исследования, направленные на изучение взаимодействий иммунной системы с внешними воздействиями, которые могут вызвать РА, показали, что такие изменения особенно выражены на слизистых оболочках легких, полости рта и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [29]. Основу этих изменений составляют изменения микробиома слизистых оболочек, приводящие к нарушению регуляции посттрансляционного перехода белок-связывающего аргинина в аминокислоту цитруллин, иными словами – к цитруллинированию белка [30]. В ответ на эти модифицированные белки на этих участках слизистых начинается продукция АЦЦП, которые способствуют усилению воспалительной реакции и приводит к нарушениям местного иммунитета слизистых оболочек, таким образом участвующих в патологических процессах, которые приводят к развитию РА [31-33].

В США исследование бронхоальвеолярной иммуногистологии у мышей, генетически предрасположенных к РА, показало повышенное количество цитруллинированных белков в легочных макрофагах, также выяснилось, что курение потенциально увеличивает содержание данных цитруллинированных белков, посредством повышенной продукции пептидиларгининдеиминаз в дыхательных путях, в результате вдыхания токсичных химических веществ сигаретного дыма [34, 35]. Некоторые источники сообщают о увеличении риска развития РА в 2 раза при курении [36-38].

Самый наибольший микробиом человека представлен в ЖКТ, где содержится более 3 тысяч видов бактерий [39, 40]. В Нью-Йоркском университете при изучении желудочно-кишечной микробиоты у пациентов с ранней стадией ревматоидного артрита обнаружили чрезмерное содержание *Prevotella copri* в толстом кишечнике, однако повышенное количество данных бактероидов не наблюдалось при хроническом или же иных формах РА [41]. Arumugam M. и др. исследовали метагеном 4-х европейских стран и предполагают возможность классифицирования микробиома на энтеротипы, таким образом бактерии ЖКТ были представлены 3-мя энтеротипами: *Bacteroides*, *Ruminococcus* и *Prevotella*, которые формируются вне зависимости от пола, возраста, веса и характера питания [42].

Миробиота ротовой полости является средой обитания около 700 видов бактерий [43], которые по видовому разнообразию практически не отличаются от микробиоты кишечного тракта [44, 45]. Немецкие ученые предполагают, что *Porphyromonas gingivalis* способствует образованию АЦЦП и последующему развитию РА, благодаря своей способности вырабатывать цитруллинированные белки в условиях воспаления [46]. Это было подтверждено обнаружением

антител к *porphyromonas gingivalis* у некоторых пациентов за несколько лет до развития РА [47]. Также в качестве бактериальных триггеров РА могут выступать *Actinomycetemcomitans*, обнаруженные в микробиоте полости рта, которые инициируют гиперцитруллинацию под действием лейкотоксина А (LtxA), опосредованного на нейтрофилах [48].

Макрофаги, нейтрофилы, иммуноглобулины и др. на уровне слизистых оболочек первыми взаимодействуют с чужеродными агентами из окружающей среды, затем местный иммунитет при помощи миграции антиген-несущих дендритных клеток индуцирует системный иммунный ответ [49].

Нарушения иммунного ответа являются основой патомеханизма РА, а системы лимфоцитов и цитокинов играют важную роль в возникновении и прогрессировании данного заболевания [50]. Таким образом, единичные данные указывают, что изменчивость Th17 клеток является важным процессом в патогенезе РА, т.к. могут мутировать под воздействием факторов окружающей среды, генетических и воспалительных факторов, продуцируя интерлейкин 6 (IL-6), IL-17, IL-22, фактор некроза опухоли (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и интерферон γ (IFN- γ) [51].

Существует предположение, что патогенез ревматоидного артрита характеризуется устойчиво высоким уровнем провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-1, IL-6) и сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов в прилегающих к кости участках, и то же самое верно для периодонтита, причем пациенты с РА более склонны к периодонтиту, чем здоровые люди [52]. Так, была обнаружена взаимосвязь между уровнем антител к *porphyromonas gingivalis* и ревматоидным артритом, а титр аутоантител к α -энолазе человека (ENO1), обеспечивающей молекулярную мимикрию между бактериальными и человеческими белками, связан с активностью заболевания при РА [53]. Kaja Eriksson и др. обнаружили, что у пациентов с установленным ревматоидным артритом и периодонтитом сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (IL-19, IL-26, IFN- α 2, MMP-1, sTNF-R1, sCD30/TNFRSF8 и gp130/sIL-6R- β) оказались значительно выше, чем в группе пациентов с РА, но без периодонтита [54].

В соответствии с рисунком 1, механизм развития воспалительного процесса при РА обеспечивается аутореактивными Т-клетками, которые секретируя провоспалительные цитокины (IL-17, TNF- α , IFN- γ), активируют макрофаги. Данные цитокины также активируют фибробласты, которые начинают секрецию матриксных металлопротеиназ (MMPs), лиганд для рецепторов TNFRSF11B и TNFRSF11A (RANK-L), которые, в свою очередь, являясь основными активаторами остеокластов, способствуют разрушению тканей. В то же время, активированные макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, TNF- α , содействующих воспалительной реакции и поддержанию ее в синовиальной оболочке. Вместе с тем, активированные Т-клетки способствуют аутореактивным В-клеткам, что является источником продукции аутоантител к РФ и АЦЦП. Данные аутоантитела путем непосредственной активации макрофагов или при помощи запуска системы комплимента

дополнительно индуцируют воспаление. Все перечисленные механизмы в совокупности приводят к деструкции хрящевой ткани и к эрозивным процессам в костной ткани [55-57].

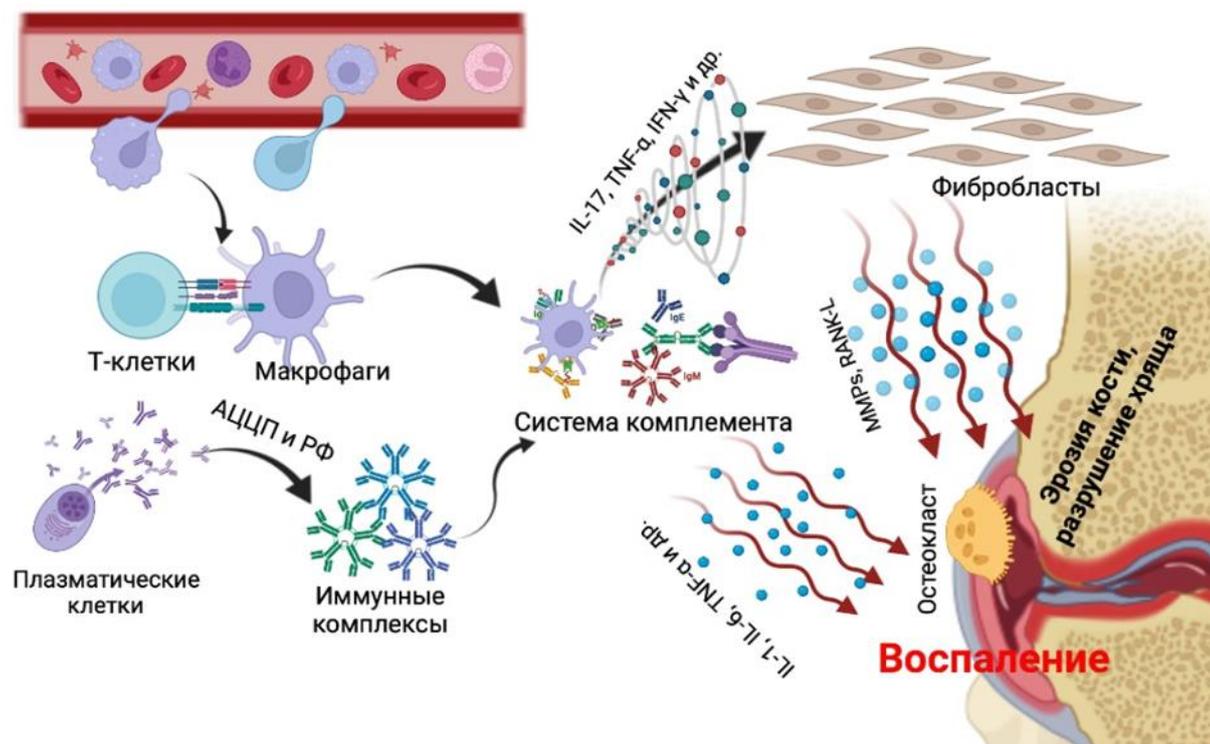


Рисунок 1 – Схема патомеханизма ревматоидного артрита

1.2 Роль цитокинов в развитии ревматоидного артрита

CD161 является маркером Th17 клеток, которые продуцируют участвующие в патогенезе РА интерлейкины 17A и 17F (IL-17A, IL-17F), фактор некроза опухоли (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Определение уровней CD4+CD161+ Т-клеток в синовиальной жидкости может использоваться как прогностический маркер активности заболевания при РА [58], кроме того, их накопление в синовиальной жидкости и высокая продукция CD147 могут способствовать развитию местного воспаления при РА [59, 60]. При анализе, связанного с Th17 и Treg-клетками, цитокинового профиля, Paradowska-Gorycka и др. выявили значительно высокие концентрации IL-2, IL-17, IL-21 и IFN γ в сыворотке крови у пациентов с РА, а содержание IL-22, IL-6, IL-10, IL-35 и TGF- β не отличалось в исследуемой и контрольной группах [61].

Имеются два подобных Интерлейкина 1: IL-1 α , который секретируется как предшественник и находится в эпителиальных клетках слизистых оболочек всего организма и на тромбоцитах у здоровых людей; и IL-1 β , который, напротив, не присутствует в организме и является продуктом дендритных клеток, моноцитов и тканевых макрофагов, и для его синтеза необходимы дополнительные сигналы, которыми являются не только бактериальные агенты, но и специфические цитокины, такие как TNF α , IL-18 и IL-1 α , а при тяжелых

аутоиммунных заболеваниях уровень IL-1 β в крови может быть повышен до 5 раз [62, 63]. Естественный антагонист IL-1 α и IL-1 β – противовоспалительный цитокин IL-1Ra, концентрация которого при РА находится в дефиците, т.к. имеет биологический период полураспада 4-6 ч [64, 65]. Исследователи из Китая добились определенного прогресса для решения данной проблемы, достигнув устойчивой выработки IL-1Ra непрерывно в течение 30 дней из инкапсулированных трансфицированных геном IL-1Ra клеток [66].

При изучении свойств IL-2 было установлено, что IL-2 обладает противоречивыми действиями: с одной стороны, как провоспалительный фактор, он способствует развитию аутоиммунных воспалительных реакций, а с другой стороны, как противовоспалительный фактор, он индуцирует дифференцировку Treg-клеток и подавляет Th17-клетки для поддержания иммунной толерантности [67, 68]. Из этого следует предположение, что содержание этого цитокина может варьировать у разных пациентов в зависимости от индивидуальных особенностей, кроме того, Ruihe Wu и др. исследуют возможность применения низкой дозы IL-2 в качестве целенаправленной терапии РА [69].

Цитокины из семейства Th2 - IL-4 и IL-13 ингибируют дифференцировку Th17-клеток и подавляют синтез ими многих провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , воспалительный белок макрофагов-3 (MIP-3), специфичный для моноцитов хемокин-3 (MCP-3), гамма-интерферон-индуцируемый белок 10 (IP-10), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [70]. Последние исследования сообщают о высоких уровнях IL-4 в синовиальной жидкости и в сыворотке крови у пациентов на ранних стадиях РА, однако эти показатели постепенно снижаются при хронизации заболевания [71, 72]. Существуют противоречивые сообщения об определении уровней IL-13 в сыворотке крови у лиц с РА. Так, Siloşi I и др. получили высокое содержание IL-13 у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми, кроме того, обнаружили корреляционную связь между концентрациями IL-13 в сыворотке крови и активностью заболевания [73]. Однако, исследователи из Кувейта не выявили статистически значимых различий между содержанием IL-13 у исследуемой группы пациентов с РА и контрольной здоровой группой, также не выявили корреляции между уровнями IL-13 и активностью заболевания [74].

Интерлейкин-12, состоящий из тяжелой (p40) и легкой (p35) цепей, которые ковалентно связаны дисульфидными связями, образующими гетеродимерную молекулу (p70), участвует в формировании воспалительной реакции и в созревании Th1-клеток [75]. Польские исследователи при анализе содержания гетеродимера «p70» и гомодимера «p40» IL-12, у лиц, страдающих РА, получили высокие уровни IL-12p40 в синовиальной жидкости пораженных суставов, а содержание IL-12p70 было повышено как в синовиальной жидкости, так и в сыворотке крови. Кроме того, была выявлена положительная корреляционная связь биологически активной формы IL-12 (IL-12p70) с активностью РА [76].

Семейство цитокинов IL-17 представлено IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (или IL-25) и IL-17F. Данные интерлейкины принимают участие не только

при защитной реакции организма на различные антигены, но и при аутоиммунных расстройствах, включая РА [77]. Так, например, было обнаружено высокое содержание провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-17B и IL-25 в синовиальной жидкости пациентов с РА [78, 79]. Ученые из Франции выдвинули предположение о возможном действии IL-25 как антагониста IL-17A, способного ингибировать его провоспалительные свойства. Кроме того, они обнаружили более позднюю продукцию IL-25 по сравнению с IL-17A от начала заболевания, из этого следует вывод о возможности IL-25 действовать как регулятор воспаления, связанного с IL-17A [80]. Также имеются данные, что IL-25 способен ингибировать IL-22 индуцированный остеокластогенез, это может расширить спектр новых возможных вариантов лечения РА [81].

Рецепторы хемокинов CX3CR1 и CCR2, продуцируемые моноцитами, взаимодействуют с вырабатываемыми синовиоцитами лигандами хемокинов CX3CL1 и CCL2 (MCP-1), соответственно, благодаря таким связям при РА осуществляется их миграция во внутренний слой суставной сумки – синовиальную оболочку [82]. Имеются данные о высоких уровнях цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и MCP-1 в синовиальной жидкости [83], хемокинов CCL-2/MCP-1 и CCL-7/MCP-3 в сыворотке крови у пациентов с РА [84]. Также, сообщается, что участие лиганда 1 (фракталкин/ ligand Fractalkine или CX3CL1) в патогенезе РА заключается не только в накоплении воспалительных клеток, но и в остеокластогенезе, благодаря его возможной способности регулировать дифференцировку остеокластов [85]. В Испании при исследовании содержания относящихся к семейству TNF- α трансмембранных гликопротеидов CD40 лиганд (CD40L, sCD40L) у пациентов с РА, были обнаружены их значительно высокие уровни, а количество CD40L может стать маркером активности РА [86].

Синтезируемый лейкоцитами и другими клетками, CCL11 (или Eotaxin-1), выработку которого на фибробластах и эпителиальных клетках индуцируют провоспалительные цитокины, в основном TNF- α , путем взаимодействия с рецепторами хемокинов CCR3, способствует миграции таких типов лейкоцитов, как базофилов, эозинофилов, макрофагов и дендритных клеток [87, 88]. Nocturne G и др. обнаружили высокое содержание уровней CCL11 у лиц, страдающих РА еще до манифестации РА по сравнению со здоровыми людьми, кроме того, концентрация CCL11 увеличивалась после начала заболевания [89]. Также, в Японии исследование уровней CCL11 у пациентов с РА показало его высокие уровни как в сыворотке крови в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы, так и в синовиальной жидкости, чем у пациентов с остеоартрозом [90].

Одним из более чем пятнадцати членов семейства факторов роста фибробластов (FGF), участвующих в эпителиально-мезенхимальном переходе клеток, другими словами в заживлении ран, ангиогенезе и эмбриональном развитии, является основной FGF (также известный как FGF-2) [91]. А при РА воспаление поддерживается транспортом воспалительных клеток в суставы посредством активации ангиогенеза [92]. Отмечается экспрессия большого количества FGF-2 как в синовиальной ткани, так и в синовиальной жидкости у пациентов с РА [93]. Также при РА в синовиальной жидкости существенно повышено содержание цитокинов, которые связаны с макрофагами и

стромальными клетками, включая эпидермальный фактор роста (EGF), способного активировать синтез ДНК и пролиферацию клеток [94]. Кроме того, среди ангиогенных факторов при РА отмечаются высокие уровни фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови и синовиальной ткани [95, 96], экспрессируемого в ответ на TNF- α , что приводит к повышению проницаемости эндотелия, отеку и стимуляции ангиогенеза [97]. Функции всех вышеупомянутых цитокинов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Функции цитокинов, участвующих в развитии ревматоидного артрита [98-100]

Цитокин	Клетки – источники	Клетки – мишени	Основная функция
IL-1 α и IL-1 β	Макрофаги, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, клетки синовиальной оболочки	T-клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Пирогенная, провоспалительная функции; пролиферация и дифференцировка Th17 клеток; пролиферация мезенхимальных стволовых клеток
IL-1Ra	Моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, эпителиальные и эндотелиальные клетки	T-клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Антагонизм IL-1
IL-2	CD4 ⁺ и CD8 ⁺ T-клетки, дендритные клетки, естественные киллеры, тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки	CD4 ⁺ и CD8 ⁺ T-клетки, B-клетки, естественные киллеры, врожденные лимфоидные клетки	Пролиферация эффекторных T- и B-клеток; развитие регуляторных T-лимфоцитов; дифференцировка и пролиферация естественных киллеров; стимуляция синтеза антител; пролиферация и выработка цитокинов во врожденных лимфоидных клетках
IL-3	T-клетки, естественные киллеры	Стволовые клетки	Пролиферация и дифференцировка гемопоэтических предшественников

Продолжение таблицы 1

IL-4	Т-хелперы	Т-клетки, В-клетки, макрофаги	Индукция дифференцировки Th2; стимуляция выработки IgG и IgE; усиление экспрессии основного комплекса гистосовместимости II класса
IL-5	Т-хелперы	Эозинофилы, В-клетки	Пролиферация и созревание, стимуляция выработки IgA и IgM
IL-6	Т-хелперы, макрофаги, фибробласты	Активированные В-клетки, плазматические клетки	Дифференцировка Т-клеток; выработка IgG, IgM и IgA; участие в остеокластогенезе; неоангиогенез; синовиальная пролиферация фибробластов
IL-7	Мезенхимальные стромальные клетки, эпителиальные клетки	Стволовые клетки	Фактор роста В- и Т-клеток
IL-8	Макрофаги	Нейтрофилы	Хемоаттрактант нейтрофилов, естественных киллеров, Т-клеток, базофилов и эозинофилов; мобилизация гемопоэтических стволовых клеток; ангиогенез
IL-9	Т-клетки	Т-клетки	Рост и пролиферация
IL-10	Т-клетки	В-клетки, макрофаги	Иммunosuppressивный эффект посредством прямого воздействия на подмножество клеток; подавление IgE и индукция IgG посредством В-клеток
IL-12	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы	Т-клетки (Th1), естественные киллеры	Развитие и поддержание Th1-клеток; активация естественных киллеров; поддержка созревания дендритных клеток; индукция цитотоксичности

Продолжение таблицы 1

IL-13	Т-клетки, естественные киллеры, тучные клетки; базофилы, эозинофилы, врожденные лимфоидные клетки	В-клетки, тучные клетки, эпителиальные клетки, эозинофилы, гладкомышечные клетки и макрофаги	активация эозинофилов и тучных клеток; выработка IgG4 и IgE; регуляция CD23, основного комплекса гистосовместимости II класса на В-клетках; защита от паразитарных инфекций
IL-15	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, CD4 ⁺ Т-клетки, фибробласты, эпителиальные клетки, стромальные клетки костного мозга	Естественные киллеры, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, Т- и В-клетки	Активация Т-клеток; пролиферация и активация естественных киллеров; дифференцировка $\gamma\delta$ Т-клеток; гомеостаз CD81 клеток памяти, естественных киллеров; усиление дифференцировки Th2; предотвращение апоптоза нейтрофилов и эозинофилов
IL-17A	Th17 клетки, CD81 Т-клетки, естественные киллеры, $\gamma\delta$ Т-клетки, нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки	Эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, макрофаги, В- и Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга	Индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов и металлопротеаз; активация нейтрофилов
TNF- α	Макрофаги	Макрофаги	Активация клеток фагоцитов; эндотоксический шок
TNF- β	Т-клетки	Фагоциты, опухолевые клетки	Хемотаксическая, фагоцитарная, онкостатическая функции, индукция многих цитокинов

Продолжение таблицы 1

IFN- α	Лейкоциты	Различные	Противовирусный эффект
IFN- γ	Т-клетки	Различные	Противовирусный эффект; активация макрофагов; увеличивает функцию нейтрофилов и моноцитов, экспрессию основного комплекса гистосовместимости -I и -II в клетках
G-CSF	Фибробласты, эндотелий	Стволовые клетки	Выработка гранулоцитов
GM-CSF	Т-клетки, макрофаги, фибробласты	Стволовые клетки	Выработка гранулоцитов, моноцитов, эозинофилов
TGF- β	Т- и В-клетки	Активированные Т- и В-клетки	Подавляют пролиферацию Т- и В-клеток; подавляют кроветворение; способствуют заживлению ран

Оба R и др. исследовали внеклеточные везикулы (EV), секретируемые различными клетками, как новый тип биомаркеров, утверждая, что они содержат уникальные белки, отражающие клетки происхождения, и полезны для мониторинга статуса активации общих CD4+, CD8+ и Th1/TC1 типов Т-клеток [101]. Исходя из того, что при РА CD4+ Т-клеток содержится больше, чем CD8+ Т-клеток, а абсолютное количество циркулирующих CD8+ Т-клеток в активной фазе заболевания находится в пределах нормы, но значительно снижается в период ремиссии [102], возможно анализ циркулирующих внеклеточных везикул (EV) послужит определению активности РА.

Сообщается о новом биомаркере 14-3-3 η , который представляет собой белок, присутствующий внеклеточно в суставах больных РА и способствует увеличению экспрессии медиаторов воспаления, связанных с патогенезом РА, что приводит к выработке аутоантител против нативного белка. Высокие уровни содержания 14-3-3 η связаны с более тяжелыми эрозивными процессами суставов и плохо поддающейся лечению формой РА [103-105]. Более того, антитела к карбамилированному белку (anti-CarP), определяющиеся у АЦЦП-отрицательных пациентов, были признаны потенциальным диагностическим и прогностическим маркером РА [106].

1.3 Динамика цитокинового профиля на фоне лечения

На сегодняшний день препаратами, применяемыми для лечения РА, являются глюкокортикоиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), модифицирующие заболевание противоревматические препараты (DMARDs) и биологические методы лечения [107].

Однако НПВП и ГКС эффективны лишь для облегчения боли, воспаления и скованности, вызванных РА [108]. DMARDs (метотрексат, лефлуномид и др.) назначаются в качестве препаратов первой линии при впервые диагностированных случаях РА, а биологические препараты (ритуксимаб, адалимумаб и др.) используются для ингибирования специфических иммунных и воспалительных реакций [109].

НПВП осуществляют свою функцию посредством ингибирования ферментов циклооксигеназы (ЦОГ), экспрессия которых увеличивается провоспалительными цитокинами, т.е. сами НПВП не влияют на цитокиновый профиль больных [110]. ГКС, в отличие от НПВП, способны поддерживать баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [111], но вызывая гибель лимфоцитов, приводят к общей иммуносупрессии [112].

Метотрексат является цитостатическим препаратом группы антиметаболитов, к механизму действия которого кроме антагонизма фолатов, передачи сигналов аденозином, образование активных форм кислорода, снижение молекул адгезии, относится и ингибирование выработки провоспалительных цитокинов [113]. Так, например, имеются сообщения о более низких концентрациях IL-3, IL-4, IL-6, IL-17, IFN- γ , TNF- α и GM-CSF у пациентов с РА, принимающих метотрексат в сравнении с пациентами, не принимающими метотрексат [114-116]. В последние годы стали актуальны исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов цитотоксических свойств метотрексата, которые вызывают неблагоприятные побочные эффекты [117, 118].

Другой представитель DMARDs – Лефлуномид является относительно малотоксичным иммуномодулятором, который ингибирует ферментативную активность протеинтирозинкиназ и дигидрооротатдегидрогеназ, кроме того способен ускорять дифференцировку лимфоцитов [119]. Gualberto Cardoso и др. при исследовании влияния лефлуномида на уровни IL-16, IL-18, IL-31, IL-32, IL-33 и IL-34 у пациентов с РА, выявили только снижение концентраций IL-18 [120].

Исследователи из Китая провели сравнительный анализ уровня TGF- β на фоне лечения лефлуномидом, бензаеприлом и их комбинации, в результате которого, они пришли к мнению, что уровни данного цитокина были значительно ниже в группе, получавшей комбинированную терапию, чем в группах, получавших только лефлуномид или бензаеприл [121]. Кроме того, при исследовании эффективности комбинированной терапии лефлуномидом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом, было выявлено, что пациенты, которые находились на данной комбинированной терапии, имели более низкое содержание IL-1 и TNF- α , но достоверно более высокие уровни IL-10 в сравнении с контрольной группой пациентов, получавших только

метотрексат, также больные ревматоидным артритом на комбинированной терапии после лечения имели снижение концентраций СОЭ, СРБ и РФ, а неблагоприятные побочные эффекты в исследуемой и контрольной группах не имели статистически значимых различий [122, 123].

Другими противоревматическими препаратами с подавлением активности провоспалительных цитокинов являются биологические, но их применение зачастую сопровождается системным подавлением иммунитета [124]. Для решения данной проблемы, последние несколько лет стало актуально изучение подходов генной терапии [125].

Наиболее часто применяемым генно-инженерным биологическим препаратом является ритуксимаб, который представляет собой синтетические химерные моноклональные антитела мыши или человека [126]. Действие ритуксимаба обусловлено его связыванием с антигеном CD-20 на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, что в дальнейшем приводит к их лизису [127]. Так, Aliyeva и др. выявили снижение количества В-лимфоцитов и уровней IL-10 в группе, получавшей ритуксимаб по сравнению с контрольной группой [128].

При изучении содержания цитокинов, продуцируемых моноцитами на фоне лечения ритуксимабом, были получены результаты, отражающие значимое снижение уровней провоспалительного цитокина IL-1 β и повышение содержания таких противовоспалительных цитокинов, как IL-4 и IL-10 у пациентов, принимавших в качестве базисной терапии ритуксимаб по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [129]. Также сообщается о снижении концентрации IL-40 у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ритуксимабом [130]. Испанские ученые, напротив, не обнаружили изменений в содержании уровней таких провоспалительных цитокинов, как IL-2, IL-6 и TNF- α у пациентов, получавших ритуксимаб, более того, они обнаружили взаимосвязи между повышением данных цитокинов на фоне приема ритуксимаба и летальным исходом [131].

Адалимумаб представляет собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа, применение которого при РА приводит к снижению острофазных показателей воспаления и концентраций многих цитокинов в сыворотке крови, особенно IL-6 [132]. Однако, было обнаружено, что при длительном применении адалимумаба возможно выработка антилекрственных антител, что в конечном итоге приводит к повышению концентраций цитокинов и к пролиферации CD4+ Т-клеток [133].

Таким образом, принимая во внимание иммунопатогенетические данные, заболеваемость, наличие и применение только двух маркеров для диагностики, высокую инвалидизацию и экономический ущерб от РА, цитокиновый профиль пациентов с РА в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной проблемой во всем мире. Имеющиеся данные о концентрациях ряда цитокинов, таких как интерлейкины, интерфероны, TNF- α , IP-10, EGF, FGF-2, Eotaxin/CCL11 и др. необходимы для поиска различных способов сохранения баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, что считается догмой патогенеза РА. Результаты исследований, направленных на

изучение фармакологических свойств противоревматических препаратов, оказываемое ими влияние на цитокиновый профиль больных ревматоидным артритом подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области. Вышеуказанные работы свидетельствуют о наличии исследований по отдельным цитокинам в определенных странах, однако подобные исследования отсутствуют в странах СНГ, Центральной Азии, в том числе и в Казахстане.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено в рамках проекта AP08052703 «Определение микробиотических и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в Казахстанской популяции». Исследование по проекту было одобрено локальным этическим комитетом National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, протокол №03-2019 от 05.08.2019г (Приложение В). В рамках магистратуры исследование одобрено Локальным Биоэтическим комитетом НАО «Медицинский университет Астана» и не противоречило принципам Хельсинской декларации, заключение ЛБЭК - протокол №3 от 30.10.2021г (Приложение Г).

2.1 Критерии для отбора участников исследования

В исследование было включено 65 пациенток: 35 пациенток с верифицированным диагнозом ревматоидный артрит и контрольная группа здоровых лиц в количестве 30 человек, наследственность которых не была отягощена по РА и другим аутоиммунным заболеваниям (согласно демографическим данным с официального сайта Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан, 95% доверительному интервалу, рассчитанному с использованием метода Клоппера–Пирсона).

Набор пациенток осуществлялся в период с сентября 2019 года по декабрь 2021 года на базе ГУ «Центральный госпиталь с поликлиникой МВД РК», ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №12», ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №10», г. Астана. Все участники соответствовали критериям включения и исключения.

Критерии для включения:

1. женский пол, т.к. ревматоидный артрит встречается в 2-3 раза чаще у женщин, чем у мужчин;
2. возраст 30-55 лет, учитывая, что пик начала заболевания отмечается у лиц трудоспособного возраста;
3. установленный диагноз РА с длительностью заболевания не менее 1 года;
4. наличие информированного согласия.

Критерии исключения для основной и контрольной групп:

- возраст младше 30 и старше 55 лет;
- острые вирусные инфекции;
- тяжелая дыхательная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III-IV и/или психические заболевания;
- беременность или лактация;
- отсутствие информированного согласия;
- участие пациентки в другом исследовании;
- прием антибиотиков, пробиотиков за последние 6 месяцев до забора

материала исследования.

Далее если пациентка или здоровая участница контрольной группы дали устное согласие на участие в исследовании, с ними была проведена беседа о целях и плане исследования, были описаны этапы и методы исследования и получено письменное информированное согласие, информация об исследовании и копия информированного согласия были выданы на руки. Участницы исследования, подписавшие информированное согласие были включены в исследование. Затем, с целью соблюдения принципов конфиденциальности, включенные в исследование участники прошли процесс регистрации с присвоением индивидуального кода.

2.2 Дизайн и методы исследования

В соответствии с рисунком 2, участницы исследования, прошедшие рекрутинг, были стратифицированы на две группы:



Рисунок 2 – Дизайн исследования

1 группа: исследуемая, основная.

2 группа: контрольная.

Данное исследование включало в себя следующие методы:

1. Анализ клинического течения РА с помощью Индекса DAS28, опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ).
2. Анализ клинического течения РА по данным рентгенологического

исследования суставов, СРБ, РФ и АЦЦП.

3. Определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.
4. Статистическая обработка данных с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.

Все пациентки, включенные в исследование, были осмотрены врачом-ревматологом, ассистентом кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, PhD Исильбаевой А.А. Полученные данные были внесены в индивидуальные карты участников исследования. При опросе жалоб и анамнестических данных учитывались данные наследственной отягощенности не только по ревматоидному артриту, но и по другим заболеваниям, гинекологического анамнеза, наличие аллергической отягощенности, данные о состоянии жилищно-бытовых условий, вредных привычек и профессиональной вредности. Также учитывались данные о дебюте заболевания, возраст пациентки на момент манифестации РА, длительности заболевания, сроке от дебюта заболевания до постановки диагноза.

Далее проводилась оценка способности пациенток выполнять повседневные действия при помощи заполнения опросника HAQ (Приложение Е) для оценки состояния здоровья. Результаты опросника интерпретировались согласно набранному общему баллу: 0-1,0 – минимальное нарушение жизнедеятельности; 1,1-2,0 – умеренное нарушение жизнедеятельности; 2,1-3,0- выраженные нарушения жизнедеятельности.

Антропометрические данные получены с использованием расчета индекса массы тела (ИМТ) по методу А. Кетле, измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), артериального давления (АД) и температуры тела. Физикальный осмотр проводился согласно общепринятым правилам. Проводился расчет числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) крупных и мелких суставов, оценка боли проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) (Приложение Ж), оценка активности заболевания – согласно индексу активности заболевания DAS-28 при ревматоидном артрите (Приложение З).

Всем пациенткам проводилось лабораторное исследование в клинико-диагностической лаборатории «Олимп». Забор крови осуществлялся строго натощак, после 12-14 часового периода голодания, с соблюдением мер инфекционной безопасности. Всем пациенткам проводились следующие методы лабораторного исследования: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену; С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП). Рентген стадия выставлялась согласно рентген-снимкам кистей пациенток за последний год.

Измерение уровня цитокинов при помощи набора MILLIPLEX MAP №1 Human Cytokine/Chemokine Panel 1 компании Merck для мультиплексного анализа методом Luminex xMAP было осуществлено в National Laboratory Astana, Назарбаев Университет в соответствии со стандартным протоколом производителя.

2.3 Этапы и методы исследования материала

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Забор крови, для последующего мультиплексного иммуноанализа, также осуществлялся в клинично-диагностической лаборатории «Олимп» строго натощак, после 12-14 часового периода голодания из вены в вакутайнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Маркировка биоматериала проводилась согласно кодировке пациенток. Сбор анализа крови проводился медицинским персоналом с соблюдением мер инфекционной безопасности. Транспортировка набранных материалов производилась с соблюдением всех мер герметичности и инфекционной безопасности. Хранение вакутайнеров с образцами крови осуществлялось при температуре -30°C . Размораживание образцов крови проводилось при комнатной температуре.

Пробоподготовка к мультиплексному иммуноанализу

Подготовка образцов сыворотки крови:

После того как кровь свернулась в течение не менее чем 30 минут, проводилось центрифугирование в течение 10 минут при $1000g$. Полученная таким образом сыворотка хранилась при температуре -30°C . При этом избегали многократных (>2) циклов замораживания/оттаивания.

При использовании замороженных образцов полностью размораживали образцы, хорошо перемешав с помощью вортиксирования и центрифугирования перед использованием для анализа.

Были использованы чистые образцы сыворотки (для измерения 40 анализируемых цитокинов, не включая RANTES).

При измерении RANTES образцы разводили с Assay Buffer 1:100:

- 20 мкл сыворотки крови + 180 мкл Assay Buffer - 1:10,
- 20 мкл полученного разведения + 180 мкл Assay Buffer - 1:100.

Подготовка реагентов для иммуноанализа:

A. Подготовка Antibody-Immobilized Beads (гранул, иммобилизованных антителом)

Перед использованием флакон с гранулами обрабатывался ультразвуком в течение 30 секунд в ультразвуковой водяной ванне, затем перемешивался в течение 1 минуты при помощи вортекса.

B. Подготовка Quality Controls (средств контроля качества)

Использовались два Quality Controls (1 и 2), которые перед использованием перемешивались с 250 мкл дистиллированной воды, после чего флакон настаивался в течение 5-10 минут. Неиспользованная порция может храниться до одного месяца при температуре -20°C .

C. Подготовка Wash Buffer (промывочного буфера)

Согретый до комнатной температуры 10-кратный Wash Buffer разбавлялся в следующем соотношении: 60 мл 10-кратного Wash Buffer + 540 мл дистиллированной воды. Неиспользованную порцию можно хранить до одного

месяца при температуре 2-8°C.

D. Подготовка Serum Matrix (сывороточной матрицы)

Добавлялся 1,0 мл дистиллированной воды во флакон, содержащий лиофилизированный Serum Matrix, который затем вортиксовался и настаивался не менее 10 минут для полного растворения. Оставшийся восстановленный Serum Matrix хранился в течение одного месяца при температуре -20°C.

E. Подготовка Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor Panel A Standard

1.) Перед использованием восстанавливалась стандартная концентрация Human Cytokine/Chemokine/Growth Factor в 250 мкл дистиллированной воды, затем вортиксовалась в течение 10 секунд и настаивалась в течение 5-10 минут. Данный стандарт использовался в качестве стандарта 6 (S6); неиспользованная порция может храниться до одного месяца при температуре -20° C.

2). Подготовка рабочих стандартов

В соответствии с рисунком 3, маркировались 5 полипропиленовых пробирок для микрофльтрации от S1 до S5. Добавляли 200 мкл Assay Buffer в каждую из 5 пробирок. Готовились последовательные разведения путем добавления 50 мкл восстановленного стандарта в пробирку S5, которая хорошо перемешивалась, затем переносили 50 мкл S5 в пробирку S4, и так далее до S1. В качестве стандарта 0 пг/мл (Background S0) применялся Assay Buffer.

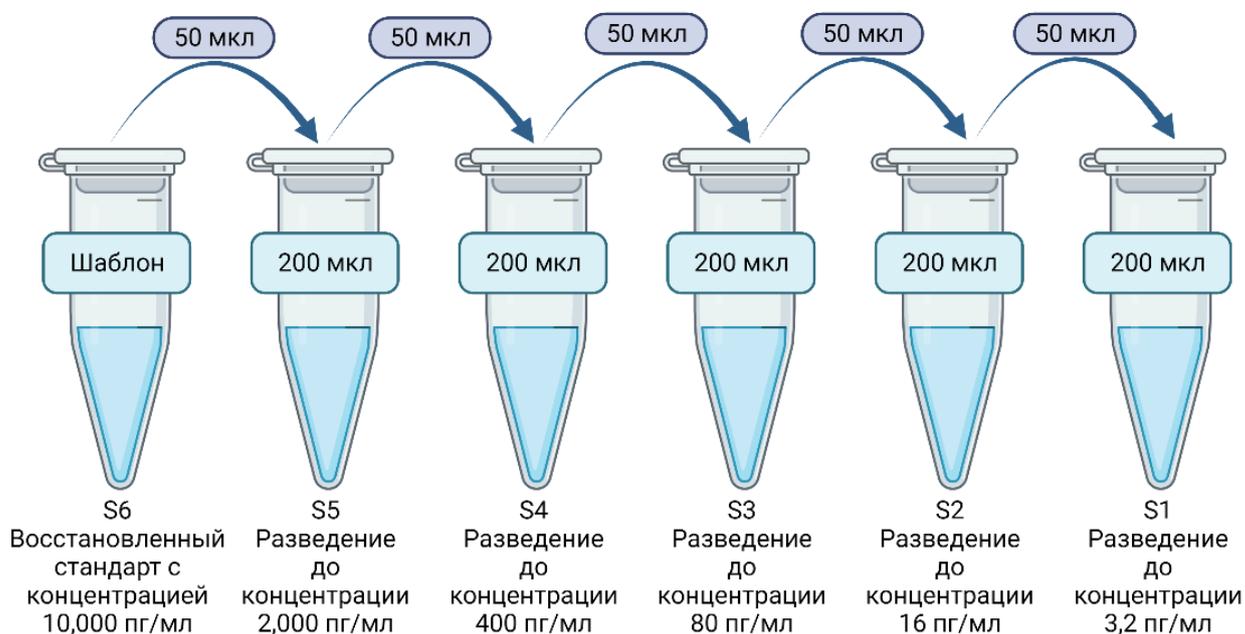


Рисунок 3 – Принцип подготовки рабочих стандартов

Этапы мультиплексного анализа методом Luminex xMAP

На рисунке 4 представлены основные этапы проведения мультиплексного анализа, все этапы приведены ниже:

1. В плашку для анализа, состоящую из 96 лунок добавлялось по 25 мкл каждого стандарта или контроля в соответствующие лунки.
2. Затем набиралось по 25 мкл Assay Buffer в лунки для образцов.
3. После заливалось по 25 мкл Serum Matrix в Background, стандартные и контрольные лунки.
4. Добавлялось по 25 мкл образцов в соответствующие лунки.
5. Вортексировали флакон с Antibody-Immobilized Beads при помощи аппарата IKA VORTEX GENIUS 3 и добавляли по 25 мкл в каждую лунку. Флакон вортексировался каждые 3 ряда плашки.
6. Запечатанную плашку при помощи пластинчатой пленки, обернули фольгой и перемешивали при помощи аппарата Shaker-Thermostat при 500 оборотах/минуту в течение ночи (16-18 часов) при температуре 2-8°C.
7. После инкубации в течение ночи осуществлялась 2-хкратная промывка плашки при помощи аппарата Bio-Plex Pro Wash Station.
8. Затем добавляли по 25 мкл Detection Antibodies в каждую лунку.
9. Запечатанную и закрытую фольгой плашку перемешивали в аппарате Shaker-Thermostat в течение 1 часа при комнатной температуре (20-25°C).
10. После добавлялось 25 мкл Streptavidin-Phycoerythrin в каждую лунку плашки.
11. Запечатанная и закрытая фольгой плашка перемешивалась в аппарате Shaker-Thermostat в течение 30 минут при комнатной температуре (20-25°C).
12. Затем осуществлялась 2-хкратная промывка плашки при помощи аппарата Bio-Plex Pro Wash Station.
13. После добавлялось 150 мкл Sheath Fluid во все лунки. После чего плашка перемешивалась в аппарате Shaker-Thermostat в течение 5 минут при 900 оборотах/минуту при комнатной температуре (20-25°C).
14. Анализ плашки на Luminex® 200™, HTS, FLEXMAP 3D® с помощью программного обеспечения xPONENT®.



Рисунок 4 – Основные этапы проведения мультиплексного анализа методом Luminex xMAP

2.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась согласно общепринятым требованиям на основании статистического пакета IBM SPSS Statistics 26 версия.

В Microsoft Excel была создана база данных и импортирована в необходимую статистическую программу. Данные исследования включали в себя как количественные, так и качественные признаки.

Нормальность распределения количественных признаков, таких как: возраст, лабораторных показателей, иммунологических показателей определялись с помощью описательной статистики, путем сравнения значений средних арифметических с медианой, уровнем асимметрии и эксцесса; графическим методом, с помощью построения гистограмм и квантильных диаграмм (Q-Q plots), а также при вычислении критерия Шапиро-Уилка, предназначенного для небольших выборок объемом до 50 наблюдений.

При описании качественных данных, для расчета доверительного интервала для частот использовалась программа Confidence Intervals Analysis. Сравнение долей и частот проводилось с использованием критерия Хи квадрат Пирсона, согласно четырехпольным таблицам (χ^2) с использованием 95% доверительного интервала (95% ДИ) методом Вилсона для выборок малого объема. Непараметрические критерии Манна-Уитни (MW) и Краскела-Уоллиса (KW) использовались при сравнении двух или более групп. Значение p ниже 0,05 считалось статистически значимым.

Для определения корреляционной взаимосвязи между переменными, ввиду отсутствия условий для применения коэффициента корреляции Пирсона, учитывая наличие переменных, не подлежащих нормальному распределению,

были применены непараметрические коэффициенты корреляции Спирмена. Сила корреляционной взаимосвязи оценивалась согласно градации Чеддока, где 0,1-0,3 соответствовало слабой, 0,3-0,5 умеренной, 0,5-0,7 заметной, 0,7-0,9 высокой и 0,9-1,0 весьма высокой корреляционной силе.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническое течение ревматоидного артрита у исследованных больных

Нами был проведен сравнительный анализ исследуемой и контрольной групп по возрасту и социальному статусу. Статистически значимых различий в возрасте обследованных женщин не было ($p = 0,101$). Медиана (Me) возраста женщин основной группы, страдающих РА, составила 46 лет (Q1-Q3: 35-49), самой младшей пациентке 30 лет, старшей 57 лет, а Me возраста в контрольной группе – 37,5 лет (Q1-Q3: 34-46,25), младшей – 30 лет, старшей 55 лет. Все женщины, обследованные в основной и контрольной группах, были казахской национальности. В таблице 2 представлен сравнительный анализ социально-бытового статуса участниц исследуемой и контрольной групп исследования.

Таблица 2 – Анализ социального статуса основной и контрольной групп исследования

Признак	Основная N=35		Контрольная N=30		Уровень значимости
	n/%	95% ДИ	n/%	95% ДИ	
Семейное положение (замужем)	26/74,3	57,9-85,8	16/53,3	36,1-69,8	$\chi^2=3,462$ df=1 $p=0,063$
Наличие образования	19/54,3	38,1-69,5	26/86,7	70,3-94,7	$\chi^2=7,829$ df=1 $p=0,005^*$
Трудоустройство	20/51,1	40,9-72,0	28/93,3	78,7-98,2	$\chi^2=10,786$ df=1 $p=0,001^*$
Профессиональная вредность	5/14,3	6,3-29,4	11/36,7	21,9-54,5	$\chi^2=4,293$ df=1 $p=0,038^*$
Условия проживания (квартира)	23/65,7	49,2-79,2	26/86,7	70,3-94,7	$\chi^2=16,754$ df=1 $p=0,00004^*$
Условия проживания (частный дом)	12/34,3	20,8-50,9	4/13,3	5,3-29,7	
* – статистически значимый результат					

Данные результаты отражают статистически значимые различия в уровне образования опрошенных женщин, следует отметить, что женщины, страдающие РА, имели относительно низкий уровень образования, что аналогично данным некоторых исследований [134-136]. Также доля работающих в этой группе также значительно снижена, что может быть отчасти связано с тяжестью заболевания и обусловленным с этим ограничением трудоспособности. Наличие профессиональных вредностей было значительно ниже среди исследуемых основной группы, что позволяет исключить этот фактор как провоцирующий РА.

Так же нами проведен анализ анамнестических данных участников исследования по курению, употреблению алкоголя, наследственной отягощенности, аллергоанамнезу, травмам, операциям и трансфузионному анамнезу, который не выявил статистически значимых различий между

основной и контрольной группами (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение анамнестических данных в исследуемых группах

Признак	Основная N=35		Контрольная N=30		Уровень значимости
	n/%	95% ДИ	n/%	95% ДИ	
Курение	1/2,9	0,5-14,5	2/6,7	1,9-21,3	$\chi^2=1,405$ df=1 p=0,236
Алкоголь	0/0	0-9,9	2/6,7	1,9-21,3	$\chi^2=3,763$ df=1 p=0,052
Наследственность по АГ	16/45,7	30,5-61,8	11/36,7	21,9-54,5	$\chi^2=0,536$ df=1 p=0,464
Наследственность по СД	4/11,4	4,5-26,0	8/26,7	14,2-44,5	$\chi^2=0,536$ df=1 p=0,464
Наследственность по БА	2/5,7	1,6-18,6	1/3,3	0,6-16,7	$\chi^2=0,205$ df=1 p=0,651
Аллергия	12/34,3	20,8-50,9	10/33,3	19,2-51,2	$\chi^2=0,006$ df=1 p=0,936
Травмы	9/25,7	14,2-42,1	7/23,3	11,8-40,9	$\chi^2=0,049$ df=1 p=0,826
Операции	24/68,6	52,0-81,5	23/76,7	59,1-88,2	$\chi^2=0,521$ df=1 p=0,471
Гемотрансфузии	6/17,1	8,1-32,7	6/20	9,5-37,3	$\chi^2=0,086$ df=1 p=0,769

Сравнительный анализ данных гинекологического анамнеза исследуемых женщин представлен в таблице 4, где также не отмечалось статистически значимых различий.

Таблица 4 - Анализ гинекологического анамнеза основной и контрольной групп исследования

Признак	Основная N=35		Контрольная N=30		Уровень значимости, p
	n/% Me	95% ДИ/ Q1-Q3	n/% Me	95% ДИ/ Q1-Q3	
Количество беременностей в анамнезе	3	2-4	3	1-4	0,660
Количество родов	2	1-3	2	0-3	0,941
Длит корм грудью, мес.	12	6-17	12	0-18	0,832
Аборт в анамнезе	14/40	25,6-56,4	12/40	24,6-57,7	0,670
Выкидыши в анамнезе	7/20	10,0-35,9	8/26,7	14,2-44,5	0,451
Замершие берем в анамнезе	7/20	10,0-35,9	3/10	3,5-25,6	0,339
Контрацептивные препараты	0/0	0,0-9,9	2/6,7	1,9-21,3	0,124

Согласно таблице 5, анализ объективных данных основной и контрольной групп исследования показал отсутствие статистически значимых различий, где

статистически значимые различия представлены лишь по уровню диастолического артериального давления (ДАД), что возможно связано с течением основного заболевания или приемом лекарственных препаратов у пациенток с РА.

Таблица 5 – Сравнение объективных данных исследуемой и контрольной групп исследования

Признак	Основная N=35		Контрольная N=30		Уровень значимости
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Вес, кг	65,02	55,0-76,0	68,22	57,2-74	p=0,58
Рост, см	158	155-165	162,75	155,75-164,38	p=0,339
ИМТ, кг/м ²	24,4	21,5-28,5	25,3	22,4-28,2	p=0,355
Температура тела, °C	36,3	36,1-36,5	36,4	36,3-36,53	p=0,076
САД, мм.рт.ст.	117	110-127	114	107,5-125,75	p=0,514
ДАД, мм.рт.ст.	74	70-80	69	63-76,5	U=356,5 Z=-2.221 p=0,026*
ЧСС, уд/мин	76	67-84	69,5	63,75-76	p=0,060
ЧДД, вдохов/мин	18	16-18	16	16-18	p=0,297
* – статистически значимый результат					

Медиана возраста дебюта РА в исследуемой группе составила 31 год (Q1-Q3: 25-42), длительности от клинического манифеста до постановки диагноза и назначения соответствующей терапии – 5 месяцев (Q1-Q3: 3-12), длительности РА на момент включения в исследование – 6 лет (Q1-Q3: 3-14).

Me числа болезненных суставов (ЧБС) была равна 7 (Q1-Q3: 3-15), числа припухших суставов (ЧПС) – 2 (Q1-Q3: 0-9), визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) – 5 мм (Q1-Q3: 4-6). Согласно рисунку 5, где представлено процентное соотношение пациенток исследуемой группы по активности заболевания по DAS-28, включающая ЧБС, ЧПС, ВАШ и СОЭ, не было участников исследования в стадии ремиссии; низкую активность заболевания имели 6 пациенток (17,1%, 95% ДИ: 8,1-32,7); умеренную – 12 (34,3%, 95% ДИ: 20,8-50,9) и высокую – 17 (48,6%, 95% ДИ: 33,0-64,4). Т.е. основной контингент составили пациентки с умеренной и высокой активностью заболевания.

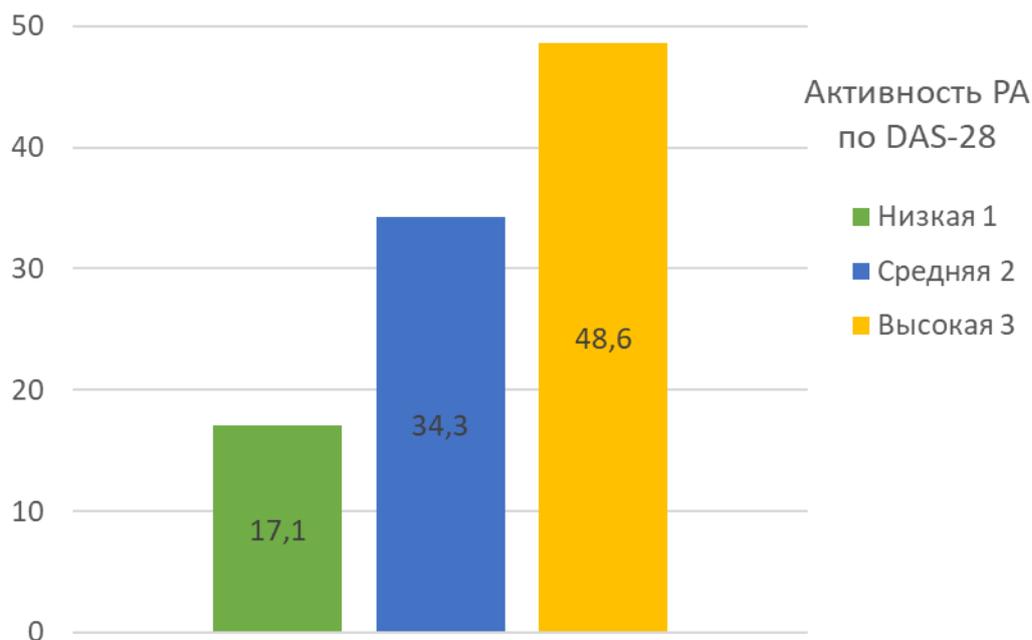


Рисунок 5 – Количественное соотношение пациенток по активности заболевания в исследуемой группе

По иммунологическому статусу все пациентки были РФ и АЦЦП – позитивными. Ме содержания РФ и АЦЦП в сыворотки крови исследуемых женщин с РА составила 65,1 Ед/мл (Q1-Q3: 29,2-126,8) и 88,6 Ед/мл (Q1-Q3: 6,2-273,4) соответственно. При сравнительном анализе уровней СОЭ ($p = 0,000006$) и СРБ ($p = 0,000002$) в исследуемых группах были выявлены статистически значимые различия. Медиана уровня СОЭ в основной группе с РА 24 мм/ч (Q1-Q3: 16-49), а в контрольной группе – 13,5 мм/ч (Q1-Q3: 5,5-18). Ме концентрации СРБ в сыворотке крови в исследуемой и контрольной группах составила 6,6 мг/л (Q1-Q3: 2,6-9) и 0,75 мг/л (Q1-Q3: 0,4-1,78) соответственно.

При сравнительном анализе лабораторных данных основной и контрольной групп, в виду отсутствия изменений лабораторных показателей у участников контрольной группы, т.е. показатели были в пределах нормальных референсных значений, безусловно были выявлены статистически значимые различия.

Также анализ клинического течения заболевания показал, что все участницы исследования с РА имели суставную форму заболевания ($n=35$, 100%, 95% ДИ: 90,1-100,0), в развернутой стадии заболевания находились 26 участников исследования (74,3%, 95% ДИ: 57,9-85,8), в поздней стадии – 9 (25,7%, 95% ДИ: 14,2-42,1), по рентгенологической стадии преобладали III ($n=16$, 45,7%, 95% ДИ: 30,5-61,8) и IV рентген стадии ($n=10$, 28,6%, 95% ДИ: 16,3-45,1) по сравнению с I ($n=4$, 11,4%, 95% ДИ: 4,5-26,0) и II рентген стадиями ($n=5$, 14,3%, 95% ДИ: 6,3-29,4), 65,7% пациенток относились к ФК II и ФК III ($n=17$, 48,6%, 95% ДИ: 33,0-64,4; $n=6$, 17,1%, 95% ДИ: 8,1-32,7), 34,3% - к ФК I ($n=11$, 31,4%, 95% ДИ: 18,6-48,0) и ФК IV ($n=1$, 2,9%, 95% ДИ: 0,5-14,5). Также отмечаются минимальные ($n=20$, 57,1%, 95% ДИ: 40,9-72,0) и умеренные ($n=13$,

37,2%, 95% ДИ: 23,2-53,7) нарушения жизнедеятельности по опроснику HAQ, в то время как выраженные (n=2, 5,7%, 95% ДИ: 1,6-18,6) встречались довольно редко (Рисунок 6).

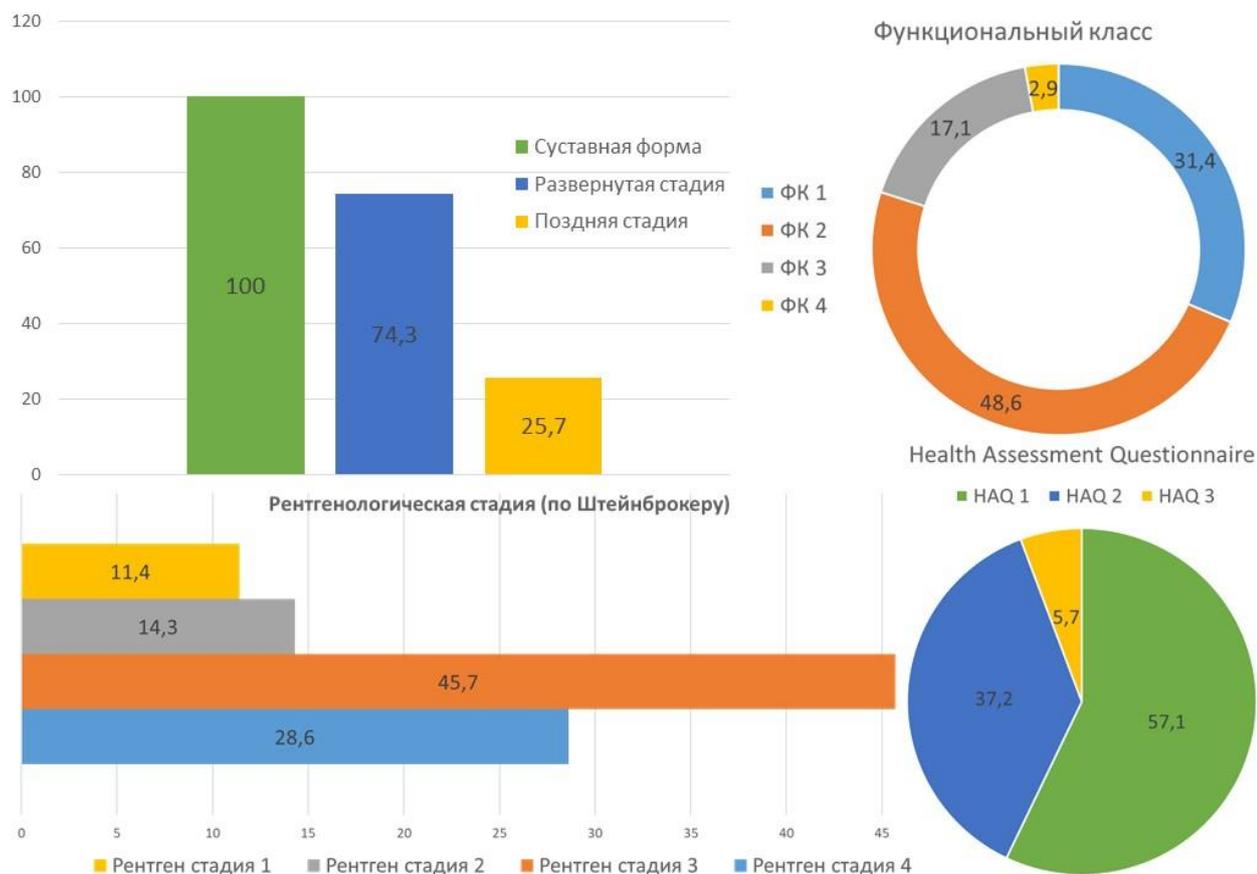


Рисунок 6 – Анализ клинического течения заболевания в основной группе исследования

При изучении суставного синдрома в исследуемой группе пациенток было выявлено, что чаще встречалось поражение пястно-фаланговых (n=18, 43,9%, 95% ДИ: 29,9-59,0) и коленных суставов (n=7, 17,1%, 95% ДИ: 8,5-31,3), немного реже встречалось поражение голеностопных, плюснефаланговых и лучезапястных суставов (n=4, 9,7%, 95% ДИ: 3,9-22,6), и значительно реже – плечевых (n=3, 7,3%, 95% ДИ: 2,5-19,4) и локтевых суставов (n=1, 2,4%, 95% ДИ: 0,4-12,6). Анализ деформаций показал, что наиболее часто встречались ульнарная девиация (n=9, 28,1%, 95% ДИ: 15,6-45,4) и шея лебедя (n=7, 21,9%, 95% ДИ: 11,0-38,8), реже бутоньерка (n=5, 15,6%, 95% ДИ: 6,9-31,8), подвывихи и девиация стоп (n=4, 12,5%, 95% ДИ: 5,0-28,1), наиболее реже – лорнетка и вальгусная деформация (n=2, 6,3%, 95% ДИ: 1,7-20,2) (Рисунок 7). Из внесуставных проявлений отмечались лишь ревматоидные узелки (n=12, 34,3%, 95% ДИ: 20,8-50,9), синдром Шегрена и плеврит (n=1, 2,9%, 95% ДИ: 0,5-14,5).



Рисунок 7 – Анализ суставного синдрома в исследуемой группе

Таким образом, при сравнении основной и контрольной групп исследования были выявлены статистически значимые различия в уровне образованности, трудоустройстве, наличии профессиональной вредности, условиях проживания, диастолическом АД, уровнях СОЭ и СРБ в сыворотке крови. Некоторые полученные данные совпадают с данными в работе Исильбаевой А.А. [137]. Все участницы исследования, страдающие РА, были РФ и АЦЦП позитивными с развернутой стадией и суставной формой заболевания, при которой преобладало поражение пястно-фаланговых суставов; большинство имели высокую активность заболевания по DAS-28, III рентген стадию, но отмечали минимальные нарушения жизнедеятельности по опроснику HAQ и относились к ФК II.

3.2 Цитокиновый профиль в исследуемых группах

3.2.1 Анализ уровней провоспалительных цитокинов в основной и контрольной группах

Нами проведен сравнительный анализ содержания уровней провоспалительных цитокинов в исследуемой и контрольной группах, которые предоставлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов у лиц основной и контрольной групп исследования

Цитокин	Основная N=35		Контрольная N=30		Уровень значимости, p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
sCD40L	40959,29	11438,42- 130257,51	17711,87	8155,01- 29828,11	0,013*

Продолжение таблицы 6

Eotaxin	895,12	745,06- 1131,01	982,99	666,77- 1628,30	0,563
FGF-2	2025,19	1601,88- 2811,61	1325,39	938,45- 1560,11	0,000001*
FLT-3L	90,85	68,17- 124,14	72,65	38,29- 166,30	0,258
Fractalkine	2907,31	2309,44- 4913,09	2101,59	95,64- 2801,67	0,00026*
G-CSF	3257,09	2620,86- 4180,86	2207,21	994,65- 2941,3	0,001*
GRO- α	110,23	93,27- 182,26	96,54	63,55- 1015,47	0,536
IFN- α 2	811,39	635,73- 1423,78	245,77	0,001- 614,82	0,000002*
IFN- γ	558,38	222,73- 1554,78	85,30	4,14- 191,36	0,000001*
IL-1 α	56,51	30,87- 104,07	46,43	22,90- 496,05	0,995
IL-1 β	307,42	196,02- 887,41	69,20	14,65- 240,42	0,00005*
IL-2	32,00	32,0- 111,79	19,07	13,80- 75,36	0,049*
IL-5	32,73	20,62- 46,82	14,1	12,34- 27,67	0,001*
IL-6	109,56	57,01- 173,67	6,255	0,001- 38,33	0,0000001*
IL-8	68,01	44,54- 164,59	40,44	14,80- 97,95	0,005*
IL-9	358,61	213,36- 564,78	33,90	0,001- 262,92	0,000019*
IL-12 (p70)	96,20	96,00- 96,20	74,50	0,001- 96,20	0,000002*
IL-15	187,50	104,08- 311,44	86,25	20,80- 190,99	0,00012*
IL-17A	434,46	225,43- 771,58	125,47	28,13- 234,57	0,000015*
IL-17E/IL-25	5069,02	3662,41- 9361,50	2884,82	163,10- 5313,57	0,001*
IL-17F	597,85	383,0- 1722,44	246,63	74,50- 395,95	0,000006*
IL-18	676,79	503,22- 2007,96	560,22	118,62- 1345,27	0,047*
IL-22	418,29	57,2- 841,16	170,86	20,80- 710,28	0,031*
IP-10	1378,65	960,97- 2037,33	680,61	87,32- 1147,01	0,00022*
GM-CSF	2178,81	1437,9- 3854,13	697,42	28,13- 3151,94	0,002*
MIG	7784,21	6662,08- 13728,41	4655,69	390,35- 7867,14	0,00023*
MIP-1 α	36,50	36,05- 36,50	36,50	28,13- 667,49	0,831
PDGF-AA	20918,72	15207,24- 34161,36	16475,86	1690,19- 35876,28	0,065

Продолжение таблицы 6

PDGF-AB/BB	77773,36	56535,15- 101601,37	59915,75	11652,01- 110003,08	0,163
RANTES	37085,59	36545,14- 37876,55	37223,74	1961,15- 43784,76	0,963
TGF- α	89,73	55,53- 318,82	58,55	44,87- 1549,63	0,674
TNF- α	548,73	382,44- 858,54	436,94	316,93- 604,13	0,028*
TNF- β	154,92	70,1- 382,94	38,44	28,13- 70,10	0,000006*
VEGF-A	1205,83	444,36- 2430,61	1125,60	621,43- 1649,68	0,708
* – статистически значимый результат					

Полученные результаты отражают наличие статистически значимых различий по содержанию уровней цитокинов между исследуемыми женщинами страдающих РА и контрольной группы. Обращает на себя внимание значительно высокое содержание следующих провоспалительных цитокинов и хемокинов у пациенток с РА в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы: sCD40L, FGF-2, Fractalkine, G-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12 (p70), IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IP-10, GM-CSF, MIG, TNF- α , TNF- β (n=24, 70,6%).

3.2.2 Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в основной и контрольной группах

На рисунке 8 представлены данные, полученные нами при проведении анализа содержания уровней противовоспалительных цитокинов в исследуемой и контрольной группах.

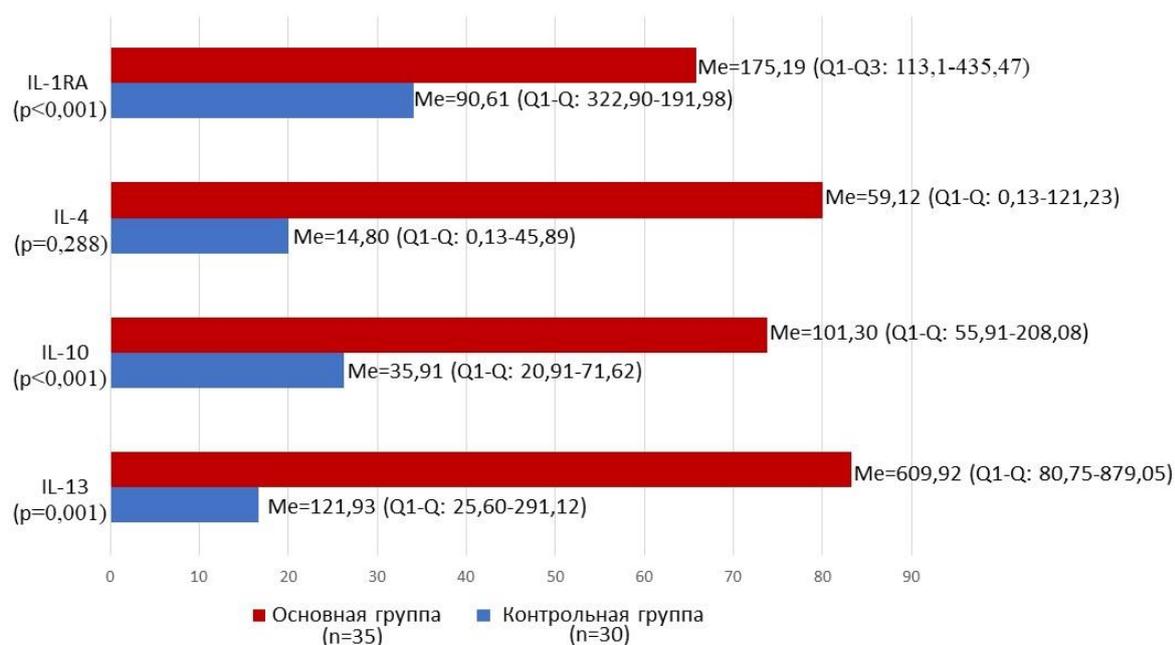


Рисунок 8 – Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов у лиц основной и контрольной групп исследования

Концентрация 3-х из 4-х (75%) противовоспалительных цитокинов (IL-1RA, IL-10, IL-13) была значительно выше и показала статистически значимые различия у пациенток с РА по сравнению с контрольной группой.

3.3 Особенности клинического течения ревматоидного артрита в зависимости от изменений уровня цитокинов

В таблице 7 представлен анализ корреляционной взаимосвязи между уровнями цитокинов и длительностью заболевания.

Таблица 7 – Корреляционный анализ уровней цитокинов и длительности заболевания в основной группе исследования

		Длительность заболевания			Длительность заболевания
sCD40L	r	0,375*	IL-12 (p70)	r	0,495**
	p	0,027		p	0,003
FGF-2	r	0,426*	IL-13	r	0,368*
	p	0,011		p	0,03
FLT-3L	r	0,349*	IL-15	r	0,336*
	p	0,04		p	0,031
IFN- α 2	r	0,363*	IL-17A	r	0,446**
	p	0,032		p	0,007
IFN- γ	r	0,500**	IL-17E/IL-25	r	0,337*
	p	0,002		p	0,048

Продолжение таблицы 7

IL-1 α	r	0,377*	MIG	r	0,390*
	p	0,025		p	0,02
IL-5	r	0,370*	TGF- α	r	0,354*
	p	0,028		p	0,037
IL-6	r	0,517**	TNF- α	r	0,379*
	p	0,001		p	0,025
IL-9	r	0,345*	* – умеренная корреляционная связь		
	p	0,043	** – заметная корреляционная связь		

Таким образом, были выявлены умеренные корреляционные связи между длительностью заболевания и 12-ю провоспалительными (35,3%) и 1-м противовоспалительным (25%) цитокинами. Также отмечается заметная корреляционная связь 4 провоспалительных цитокинов (11,8%) с длительностью РА.

Далее для изучения влияния содержания провоспалительных цитокинов на клиническое течение РА мы сравнили уровни цитокинов в зависимости от активности заболевания (Таблица 8). Для этого, ввиду отсутствия пациенток в стадии ремиссии (DAS-28<2,6), мы разделили основную группу на 3 подгруппы: 1) низкая активность заболевания – DAS-28 от 2,6 до 3,2 (n=6, 17,1%, 95% ДИ: 8,1-32,7); 2) умеренная активность заболевания – DAS-28 от 3,2 до 5,1 (n=12, 34,3%, 95% ДИ: 20,8-50,9) и 3) высокая активность заболевания – DAS-28>5,1 (n=17, 48,6%, 95% ДИ: 33,0-64,4).

Таблица 8 – Анализ содержания провоспалительных цитокинов в зависимости от активности заболевания по DAS-28 в основной группе исследования

Цитокин	Низкая активность заболевания	Умеренная активность заболевания	Высокая активность заболевания	Уровень значимости, p
	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	
sCD40L	32686,44/ 18889,17- 42210,11	12525,98/ 4981,83- 120313,02	107840,54/ 17464,29- 287682,50	0,081
Eotaxin	806,62/ 737,43- 1013,,75	840,18/ 700,22- 1087,62	1003,71/ 805,25- 1470,46	0,206
FGF-2	1738,08/ 1307,95- 2123,44	1947,91/ 1581,07- 2589,25	2249,34/ 1684,05- 4235,25	0,168
FLT-3L	54,42/ 45,01- 76,49	90,85/ 68,45- 96,83	111,30/ 78,03- 204,57	$\chi^2=8,384$ df=2 p=0,015*
Fractalkine	3023,51/ 2123,64- 4539,03	2544,80/ 2050,16- 5479,24	3174,49/ 2620,86- 5184,62	0,638

Продолжение таблицы 8

G-CSF	2249,23/ 1201,75- 3733,08	3291,78/ 2704,81- 4169,82	3360,78/ 2814,67- 4654,78	0,275
GRO- α	99,76/ 64,05- 107,13	109,11/ 62,65- 161,83	159,70/ 101,89- 255,61	$\chi^2=7,430$ df=2 p=0,032*
IFN- $\alpha 2$	763,05/ 468,29- 998,55	849,36/ 470,85- 1334,54	900,59/ 675,22- 1667,28	0,481
IFN- γ	377,98/ 85,30- 752,55	558,38/ 360,86- 1119,53	916,17/ 201,13- 2060,95	0,203
IL-1 α	47,13/ 27,45- 77,81	50,75/ 25,34- 99,17	92,00/ 37,88- 185,48	0,169
IL-1 β	225,54/ 152,10- 341,48	294,66/ 116,22- 808,17	459,02/ 281,74- 1160,56	0,116
IL-2	31,44/ 26,63- 32,00	32,70/ 32,00- 66,46	61,67/ 32,00- 263,96	$\chi^2=7,291$ df=2 p=0,026*
IL-5	19,83/ 12,31- 26,00	32,00/ 18,22- 46,77	38,47/ 30,90- 50,87	$\chi^2=7,658$ df=2 p=0,022*
IL-6	58,50/ 29,93- 73,67	101,63/ 60,51- 146,62	156,99/ 89,28- 316,18	$\chi^2=8,881$ df=2 p=0,012*
IL-8	45,53/ 42,05- 60,70	66,21/ 27,73- 192,60	101,18/ 56,10- 221,48	0,094
IL-9	284,86/ 176,93- 404,43	345,80/ 191,61- 559,39	404,06/ 234,07- 655,36	0,504
IL-12 (p70)	66,13/ 13,79- 96,20	96,20/ 30,50- 96,20	96,26/ 96,20- 1800,57	0,097
IL-15	112,52/ 104,08- 210,09	166,45/ 115,41- 262,68	289,21/ 115,25- 425,35	0,221
IL-17A	376,20/ 202,99- 491,34	438,25/ 189,63- 708,27	504,74/ 243,70- 1136,88	0,496
IL-17E/IL-25	4265,96/ 2745,06- 7583,80	4866,91/ 4123,82- 7903,58	5913,22/ 3661,18- 12142,86	0,359
IL-17F	541,91/ 272,90- 1396,45	562,39/ 356,73- 1230,99	828,29/ 388,18- 2202,00	0,643
IL-18	833,96/ 553,70- 1251,62	687,11/ 509,48- 3421,55	620,41/ 466,79- 2445,57	0,944
IL-22	515,46/ 57,20- 1019,18	549,59/ 121,67- 1059,40	315,07/ 57,20- 990,37	0,767

Продолжение таблицы 8

IP-10	1063,93/ 671,49- 1352,51	1110,57/ 892,05- 1738,16	1591,60/ 1398,58- 2774,09	0,055
GM-CSF	1903,30/ 1015,53- 2560,10	1860,15/ 1449,31- 3021,36	3406,25/ 1677,95- 4290,83	0,151
MIG	6490,32/ 4970,92- 7461,81	7745,93/ 6441,45- 8134,61	12491,24/ 7182,68- 16693,27	$\chi^2=7,869$ df=2 p=0,02*
MIP-1 α	26,20/ 6,23- 36,50	36,50/ 10,35- 162,67	39,52/ 36,51- 336,65	0,145
PDGF-AA	20502,33/ 17456,54- 26464,18	18828,34/ 13726,01- 36962,85	31594,27/ 17513,63- 38201,00	0,473
PDGF-AB/BB	64871,90/ 56425,58- 91779,88	62809,98/ 52487,97- 83659,55	85614,28/ 67235,71- 119514,42	0,08
RANTES	37098,36/ 36686,90- 38028,00	37088,34/ 35561,01- 37447,65	37058,09/ 35724,72- 38017,48	0,836
TGF- α	76,45/ 56,21- 184,44	107,10/ 57,03- 198,07	166,21/ 55,53- 340,92	0,675
TNF- α	420,53/ 306,50- 481,59	531,00/ 382,44- 1083,49	651,26/ 458,50- 1046,37	0,07
TNF- β	90,96/ 68,27- 178,69	131,73/ 70,10- 365,06	284,91/ 117,10- 843,69	0,073
VEGF-A	1091,29/ 607,52- 1268,65	663,21/ 215,18- 1565,32	2339,23/ 629,45- 2792,95	0,708
* – статистически значимый результат				

Сравнительный анализ содержания уровней провоспалительных цитокинов у лиц исследуемой группы в зависимости от активности заболевания показал статистически значимые различия в содержании следующих цитокинов: FLT-3L, GRO- α , IL-2, IL-5, IL-6 и MIG (n=6, 17,6%), причем Me уровней данных цитокинов нарастала в зависимости от активности заболевания по DAS-28.

Также мы проанализировали содержание уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от активности заболевания (Рисунок 9). Полученные результаты отражают отсутствие статистически значимых различий по содержанию уровней противовоспалительных цитокинов в исследуемой группе женщин, страдающих РА в зависимости от активности заболевания по DAS-28.

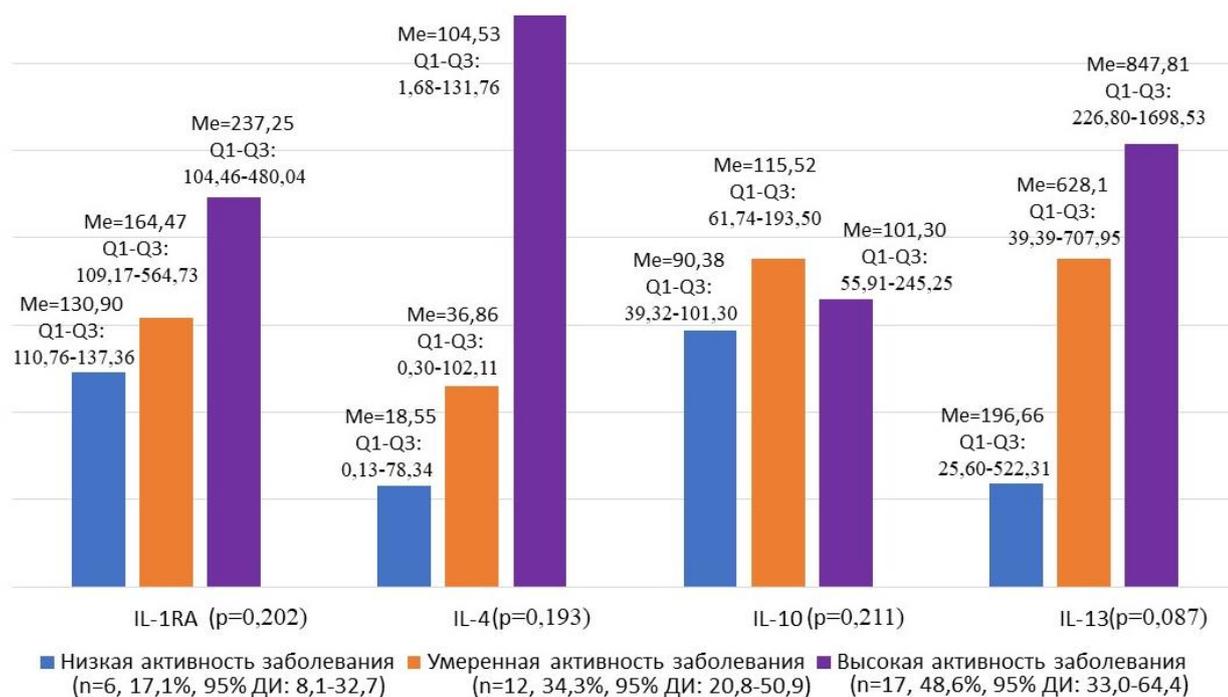


Рисунок 9 – Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от активности заболевания в основной группе исследования

Далее нами проведен сравнительный анализ содержания уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от влияния заболевания на качество жизни пациентов (Таблица 9). По результатам опросника НАQ основная группа была разделена на 3 подгруппы: 1) 0-1,0 – минимальное нарушение жизнедеятельности (n=20, 51,7%, 95% ДИ: 40,9-72,0); 2) 1,1-2,0 – умеренное нарушение жизнедеятельности (n=13, 37,2%, 95% ДИ: 23,2-53,7); 3) 2,1-3,0- выраженные нарушения жизнедеятельности (n=2, 5,7%, 95% ДИ: 1,6-18,6).

Таблица 9 – Сравнительный анализ содержания провоспалительных цитокинов в зависимости от влияния течения заболевания на функциональную активность пациенток основной группы исследования

Цитокин	Минимальные нарушения жизнедеятельности	Умеренные нарушения жизнедеятельности	Выраженные нарушения жизнедеятельности	Уровень значимости, p
	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	
sCD40L	32686,44/ 12429,00- 120313,02	45224,08/ 5786,82- 127299,38	357045,13/ 338036,56- 357045,13	0,147
Eotaxin	865,28/ 753,26- 1183,83	938,54/ 728,41- 1231,43	844,18/ 745,06- 844,18	0,829

Продолжение таблицы 9

FGF-2	1947,91/ 1615,63- 2662,32	2025,19/ 1531,94- 3270,65	4576,44/ 2224,85- 4576,44	0,341
FLT-3L	88,75/ 58,74- 109,51	88,75/ 65,90- 147,16	139,05/ 97,09- 139,05	0,467
Fractalkine	3166,74/ 2349,27- 5023,69	2907,31/ 2136,59- 4865,69	5936,20/ 2620,86- 5936,20	0,629
G-CSF	3326,47/ 2572,27- 4946,39	3239,58/ 2333,16- 3903,05	4878,61/ 3078,88- 4878,61	0,494
GRO- α	103,99/ 79,59- 178,39	135,26/ 95,37- 180,25	187,17/ 106,09- 187,17	0,608
IFN- α 2	834,10/ 570,82- 1411,92	811,39/ 525,81- 1330,83	1482,28/ 714,71- 1482,28	0,709
IFN- γ	529,07/ 176,60- 1430,05	596,05/ 215,60- 1594,81	3179,41/ 427,44- 3179,41	0,536
IL-1 α	60,89/ 31,57- 103,69	44,98/ 25,34- 113,24	176,10/ 55,06- 176,10	0,550
IL-1 β	294,66/ 183,80- 808,17	307,42/ 153,01- 901,34	1193,47/ 307,42- 1193,47	0,509
IL-2	32,00/ 32,00- 77,58	32,00/ 32,00- 113,49	196,35/ 32,00- 196,35	0,617
IL-5	32,37/ 21,40- 44,73	38,47/ 16,60- 46,14	244,25/ 38,47- 244,25	0,310
IL-6	85,56/ 49,40- 143,77	129,98/ 75,81- 176,02	774,77/ 353,53- 774,77	$\chi^2=7,021$ df=2 p=0,03*
IL-8	61,64/ 43,38- 101,97	75,96/ 41,52- 221,48	124,82/ 101,18- 124,82	0,517
IL-9	345,80/ 216,17- 559,39	289,21/ 76,44- 554,01	682,82/ 382,17- 682,82	0,425
IL-12 (p70)	96,20/ 13,79- 96,20	96,20/ 90,50- 818,49	1409,53/ 96,20- 1409,53	0,414
IL-15	196,99/ 106,91- 286,37	137,14/ 92,12- 355,87	448,91/ 224,94- 448,91	0,417
IL-17A	446,58/ 210,54- 713,35	295,34/ 204,87- 835,06	1172,97/ 504,74- 1172,97	0,365

Продолжение таблицы 9

IL-17E/IL-25	4767,15/ 3571,08- 8258,23	5454,20/ 3889,09- 10888,08	11120,97/ 5069,02- 11120,97	0,475
IL-17F	582,66/ 385,59- 1284,42	496,20/ 341,25- 1950,42	2954,14/ 828,29- 2954,14	0,373
IL-18	708,51/ 567,74- 1576,15	620,41/ 380,55- 2445,57	1074,54/ 675,63- 1074,54	0,723
IL-22	429,04/ 96,84- 1059,40	403,85/ 57,20- 629,27	719,40/ 57,20- 719,40	0,745
IP-10	1165,09/ 892,05- 1857,26	1509,40/ 1153,93- 3260,58	1425,09/ 1326,40- 1425,09	0,308
GM-CSF	1988,75/ 1368,70- 3387,28	2178,81/ 1414,59- 4000,26	3567,01/ 2628,50- 3567,01	0,460
MIG	7474,87/ 6057,29- 11740,87	9915,73/ 7182,68- 18647,98	10746,79/ 6662,08- 10746,79	0,218
MIP-1 α	36,50/ 6,23- 36,50	36,50/ 36,50- 37,97	270,49/ 36,51- 270,49	0,626
PDGF-AA	26472,45/ 17540,39- 35328,27	19238,90/ 14020,38- 37676,87	25071,86/ 17870,32- 25071,86	0,644
PDGF-AB/BB	74072,20/ 56206,43- 89740,73	70578,23/ 56932,14- 107951,67	105164,42/ 85601,95- 105164,42	0,420
RANTES	36960,26/ 35748,76- 37619,59	37098,43/ 36963,08- 38017,48	36143,60/ 35148,35- 36143,60	0,324
TGF- α	82,37/ 63,79- 257,64	89,73/ 46,40- 329,87	490,39/ 166,21- 490,39	0,325
TNF- α	504,26/ 387,30- 1083,49	617,67/ 382,44- 819,69	1015,38/ 796,55- 1015,38	0,395
TNF- β	165,02/ 74,66- 380,98	154,92/ 70,10- 366,24	469,93/ 154,92- 469,93	0,601
VEGF-A	1091,29/ 464,31- 1571,45	1333,26/ 134,37- 2486,10	3335,44/ 2873,44- 3335,44	0,179
* – статистически значимый результат				

Таким образом, анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от влияния течения заболевания на функциональную активность пациенток, показал статистически значимые различия только в содержании IL-6 (n=1, 2,9%), концентрация которого повышалась в зависимости от выраженности

нарушений жизнедеятельности.

Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от влияния течения заболевания на функциональную активность пациенток по опроснику НАQ не выявил статистически значимых различий (Рисунок 10).

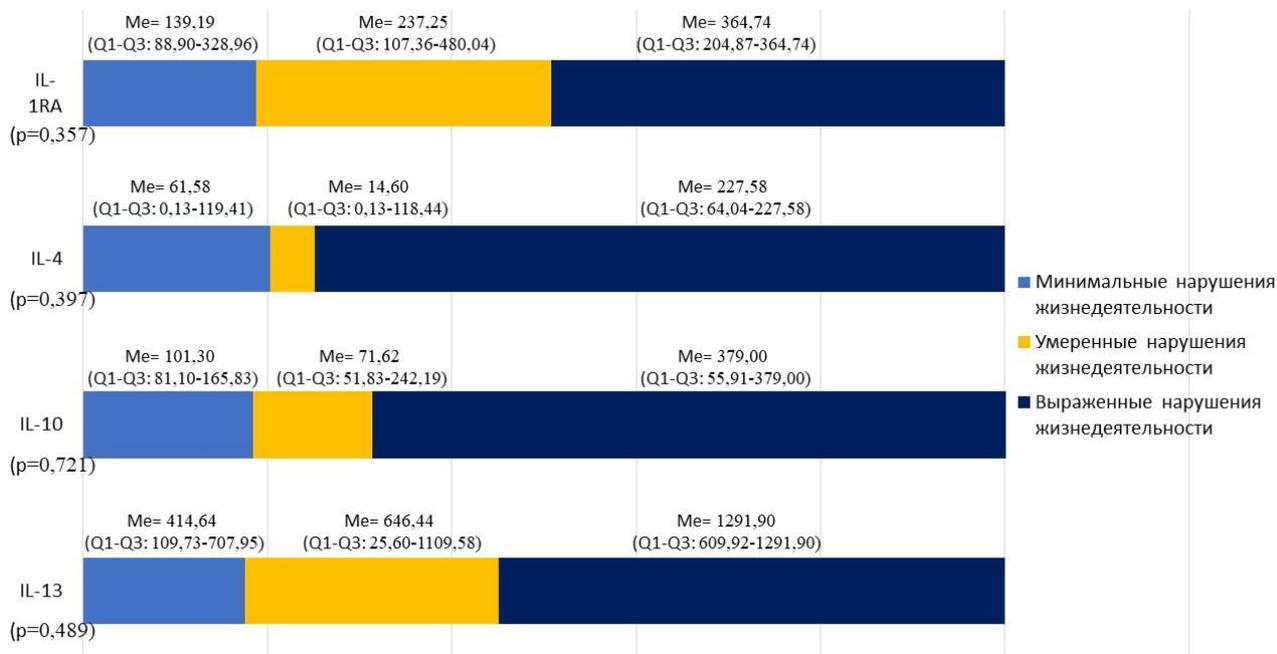


Рисунок 10 – Сравнительный анализ содержания противовоспалительных цитокинов в зависимости от влияния течения заболевания на функциональную активность пациенток основной группы исследования

Затем для изучения содержания провоспалительных цитокинов в зависимости от рентген стадии (Таблица 10) исследуемая группа была разделена на 4 подгруппы: I рентген стадия (n=4, 11,4%, 95% ДИ: 4,5-26,0); II рентген стадия (n=5, 14,3%, 95% ДИ: 6,3-29,4); III рентген стадия (n=16, 45,7%, 95% ДИ: 30,5-61,8) и IV рентген стадия (n=10, 28,6%, 95% ДИ: 16,3-45,1).

Таблица 10 – Анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от рентген стадии РА в основной группе исследования

Цитокин	I рентген стадия	II рентген стадия	III рентген стадия	IV рентген стадия	Уровень значимости, p
	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	
sCD40L	17587,70/ 7608,23- 290103,65	21213,88/ 6577,89- 79350,29	130257,51/ 16376,73- 400987,85	108307,96/ 53069,92- 272009,76	0,132
Eotaxin	708,00/ 166,36- 786,72	978,30/ 774,68- 1112,64	895,12/ 795,17- 1420,90	940,92/ 731,15- 1700,75	0,12

Продолжение таблицы 10

FGF-2	1458,65/ 1085,06- 2214,10	1817,78/ 1594,82- 2218,48	2811,61/ 2125,02- 4758,85	1895,06/ 1641,54- 4529,27	$\chi^2=8,627$ df=3 p=0,035*
FLT-3L	95,53/ 63,17- 1581,35	69,28/ 53,83- 89,80	124,14/ 95,02- 200,97	97,38/ 63,45- 200,75	$\chi^2=12,013$ df=3 p=0,007*
Fractalkine	1937,84/ 455,74- 4469,72	2897,68/ 2349,27- 4474,53	3426,16/ 2544,80- 5793,25	3614,71/ 2408,93- 5997,70	0,314
G-CSF	3107,64/ 1737,18- 4613,29	3248,34/ 2581,63- 4169,82	3078,88/ 2449,39- 5239,92	3903,05/ 2368,69- 5798,16	0,853
GRO- α	86,05/ 40,89- 2935,45	108,16/ 80,68- 159,19	159,70/ 99,68- 220,11	130,80/ 98,63- 215,01	0,548
IFN- $\alpha 2$	574,27/ 121,44- 1233,53	763,05/ 570,82- 1152,85	1191,52/ 869,30- 1775,40	832,36/ 580,77- 1797,16	0,197
IFN- γ	114,32/ 85,30- 1169,06	437,21/ 212,04- 826,72	1894,72/ 577,22- 2938,95	1137,82/ 415,53- 2648,93	$\chi^2=11,539$ df=3 p=0,009*
IL-1 α	78,56/ 38,27- 1003,45	40,73/ 25,34- 83,07	101,05/ 55,79- 167,34	57,33/ 37,88- 168,36	0,117
IL-1 β	383,22/ 128,76- 504,93	275,29/ 183,80- 752,45	915,27/ 288,05- 1205,72	347,37/ 69,20- 1185,44	0,241
IL-2	32,00/ 31,15- 418,96	32,00/ 31,01- 39,69	115,19/ 32,00- 230,26	32,00/ 32,00- 136,43	0,252
IL-5	20,59/ 9,57- 29,94	28,30/ 19,43- 32,73	46,82/ 40,58- 56,24	38,47/ 28,45- 146,59	$\chi^2=10,350$ df=3 p=0,016*
IL-6	33,14/ 6,18- 73,53	83,48/ 54,75- 128,09	171,31/ 116,02- 267,13	257,95/ 98,12- 561,10	$\chi^2=14,486$ df=3 p=0,002*
IL-8	57,71/ 43,87- 186,17	53,22/ 31,01- 140,67	104,42/ 59,77- 221,48	78,56/ 53,10- 167,24	0,367
IL-9	111,13/ 23,94- 400,49	293,14/ 232,15- 504,37	543,23/ 357,58- 699,76	333,99/ 168,50- 669,45	0,099
IL-12 (p70)	96,20/ 44,53- 96,92	96,20/ 43,50- 102,01	96,20/ 96,20- 1922,24	96,20/ 96,20- 1836,30	0,051
IL-15	202,13/ 109,67- 286,37	115,41/ 104,08- 240,72	343,97/ 215,71- 447,62	157,47/ 113,28- 444,05	0,088
IL-17A	170,61/ 120,55- 493,32	376,20/ 194,59- 558,37	771,58/ 499,12- 1190,65	394,95/ 287,00- 1221,09	0,061
IL-17E/IL-25	3379,36/ 686,27- 8519,69	4767,15/ 3571,08- 7192,92	10150,53/ 4866,91- 15463,77	5683,71/ 3277,95- 10849,54	0,094

Продолжение таблицы 10

IL-17F	256,81/ 120,44- 2901,55	562,39/ 403,62- 1143,27	1722,44/ 657,13- 2413,94	516,16/ 369,89- 2903,80	0,145
IL-18	1147,10/ 529,90- 3699,83	694,54/ 504,26- 1893,13	1251,75/ 621,80- 2397,28	485,26/ 367,83- 1795,52	0,441
IL-22	265,42/ 96,84- 538,23	425,47/ 57,20- 1059,40	659,39/ 226,90- 1409,50	203,55/ 57,20- 722,79	0,488
IP-10	699,84/ 515,98- 1054,40	1190,36/ 955,94- 1857,26	1509,40/ 1263,74- 3961,01	1814,47/ 1287,25- 2528,41	$\chi^2=9,109$ df=3 p=0,028*
GM-CSF	2474,52/ 848,79- 5334,38	1903,30/ 1226,96- 2577,21	3519,38/ 2233,51- 4919,60	2343,24/ 1298,39- 4344,50	0,128
MIG	3894,64/ 1524,79- 6330,49	7745,93/ 6441,45- 9860,96	11997,24/ 7086,60- 18975,45	13109,83/ 6931,89- 20814,72	$\chi^2=10,432$ df=3 p=0,015*
MIP-1 α	36,50/ 30,05- 376,71	36,50/ 29,65- 379,01	36,50/ 36,50- 391,34	36,50/ 36,50- 263,51	0,629
PDGF-AA	16706,77/ 3844,71- 31339,51	20180,60/ 15364,39- 29516,15	32273,39/ 17796,69- 39899,86	32293,78/ 17066,85- 35838,97	0,425
PDGF-AB/BB	56316,00/ 14024,21- 98414,96	67040,55/ 53516,50- 84944,76	85614,28/ 67983,64- 119514,42	88359,08/ 79672,79- 111399,11	0,113
RANTES	37098,36/ 10412,09- 37488,50	37094,76/ 35748,76- 38082,48	37028,78/ 36767,07- 37399,13	37467,32/ 35761,69- 38144,73	0,892
TGF- α	50,87/ 8,93- 381,19	79,41/ 57,41- 167,99	340,92/ 119,11- 369,16	99,96/ 49,80- 442,76	0,173
TNF- α	336,57/ 72,67- 467,05	477,04/ 387,30- 845,00	858,54/ 664,78- 1917,44	626,10/ 407,91- 797,00	$\chi^2=9,680$ df=3 p=0,021*
TNF- β	156,38/ 40,72- 1001,45	122,86/ 70,10- 365,06	318,58/ 165,02- 982,22	127,61/ 68,27- 409,92	0,209
VEGF-A	918,10/ 168,44- 1365,06	857,20/ 215,18- 2011,67	1609,56/ 764,48- 3254,95	2381,42/ 410,97- 3282,31	0,211
* – статистически значимый результат					

Анализ провоспалительных цитокинов показал статистически значимые различия в концентрации FGF-2, FLT-3L, IFN- γ , IL-5, IL-6, IP-10, MIG и TNF- α (n=8, 23,5%), а сравнительный анализ противовоспалительных цитокинов – в концентрации IL-13 (n=1, 25%) в зависимости от рентген стадии (Рисунок 11).

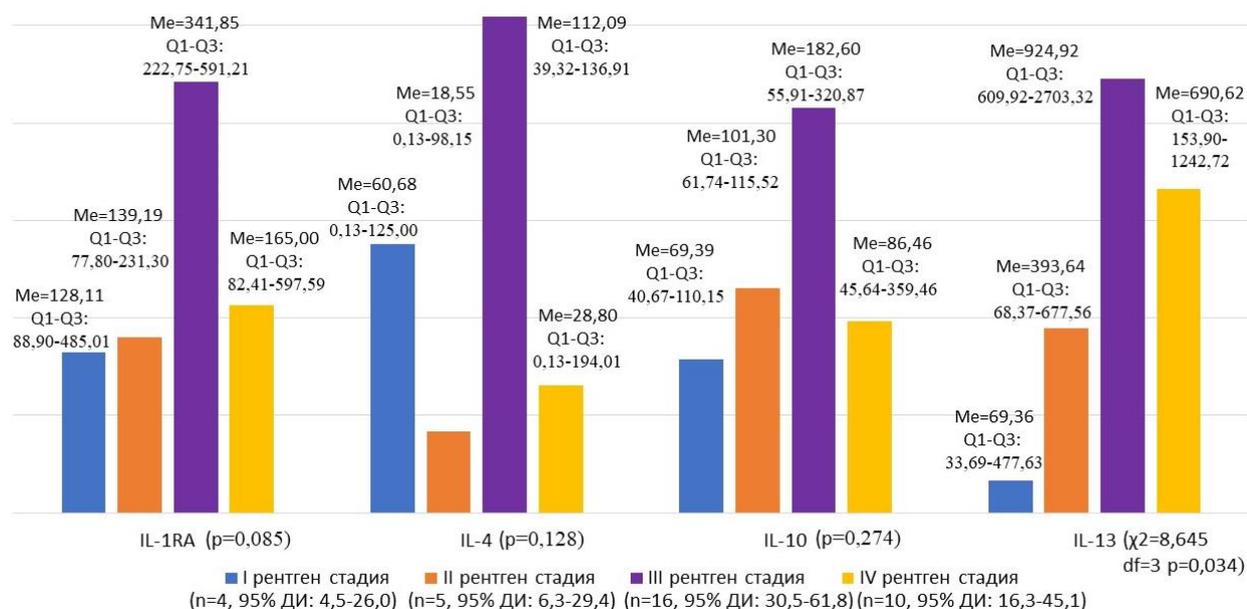


Рисунок 11 – Анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от рентген стадии РА в основной группе исследования

В таблице 11 представлены полученные нами данные, при проведении сравнительного анализа содержания уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от ФК, где исследуемая группа была разделена на 4 подгруппы: ФК I (n=11, 31,4%, 95% ДИ: 18,6-48,0); ФК II (n=17, 48,6%, 95% ДИ: 33,0-64,4); ФК III (n=6, 17,1%, 95% ДИ: 8,1-32,7) и ФК IV (n=1, 2,9%, 95% ДИ: 0,5-14,5).

Таблица 11 – Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от ФК в основной группе исследования

Цитокин	ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV	Уровень значимости, p
	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	Me/ Q1-Q3	
sCD40L	27101,87/ 13613,53- 45962,55	45224,08/ 6732,45- 128778,45	79197,12/ 10287,26- 262505,47	101107,59/ 72296,66- 273551,70	0,52
Eotaxin	814,46/ 750,54- 999,15	1053,12/ 840,18- 1444,67	742,31/ 529,47- 1197,85	1042,78/ 856,63- 2070,19	0,267
FGF-2	1764,93/ 1374,42- 2418,17	2125,88/ 1684,05- 4235,25	1738,08/ 1326,45- 2601,06	1895,52/ 1641,10- 4529,03	0,119
FLT-3L	69,28/ 48,45- 92,94	90,85/ 70,39- 164,23	104,20/ 71,58- 713,92	107,88/ 86,32- 459,14	0,081
Fractalkine	3426,16/ 2309,44- 5189,81	3174,49/ 2468,74- 5184,62	2620,86/ 1351,25- 3261,01	3086,93/ 2593,00- 3602,97	0,219

Продолжение таблицы 11

G-CSF	3168,87/ 1840,14- 4180,86	3326,47/ 2743,49- 4281,80	2888,66/ 2310,50- 4320,79	3476,92/ 2896,98- 4349,81	0,393
GRO- α	101,89/ 70,20- 135,84	135,84/ 97,58- 189,76	132,90/ 98,63- 1117,94	141,73/ 98,74- 1117,94	0,237
IFN- α 2	811,39/ 485,75- 1376,34	984,00/ 675,22- 1579,21	675,22/ 311,92- 984,66	789,26/ 309,01- 1349,62	0,176
IFN- γ	499,75/ 85,30- 1187,32	558,38/ 286,13- 2060,95	574,15/ 158,00- 1554,78	576,82/ 193,53- 1548,93	0,245
IL-1 α	47,84/ 25,34- 89,00	56,51/ 25,34- 162,65	62,37/ 42,15- 421,89	74,12/ 36,98- 438,00	0,372
IL-1 β	281,90/ 179,73- 652,10	399,92/ 247,63- 1160,56	301,12/ 69,20- 566,12	306,15/ 149,21- 1160,56	0,186
IL-2	31,82/ 31,15- 42,25	31,94/ 31,13- 160,43	32,56/ 32,00- 183,24	34,01/ 32,00- 192,48	0,308
IL-5	23,75/ 17,42- 32,73	38,47/ 22,19- 52,23	37,05/ 25,74- 40,22	38,59/ 28,62- 97,58	0,116
IL-6	70,16/ 41,56- 93,70	129,98/ 67,02- 177,20	194,93/ 53,69- 350,48	1196,01/ 302,56- 1196,35	$\chi^2=8,691$ df=3 p=0,034*
IL-8	48,47/ 42,55- 68,90	94,62/ 49,38- 307,32	66,97/ 41,87- 97,98	89,14/ 46,58- 295,61	0,422
IL-9	297,06/ 201,34- 543,23	358,61/ 259,35- 600,57	297,77/ 30,58- 444,24	349,25/ 261,69- 621,00	0,283
IL-12 (p70)	96,20/ 13,79- 96,20	126,02/ 78,98- 180,57	906,83/ 90,50- 457,35	2722,86/ 1806,21- 3409,53	$\chi^2=7,994$ df=3 p=0,046*
IL-15	126,42/ 104,08- 269,25	206,48/ 109,75- 425,35	181,04/ 113,28- 308,85	193,02/ 120,96- 409,27	0,351
IL-17A	383,00/ 205,57- 589,24	493,50/ 204,87- 1010,23	394,95/ 225,36- 632,15	458,94/ 231,58- 1008,91	0,398
IL-17E/IL-25	4869,50/ 3540,63- 8093,60	5454,20/ 4345,95- 10888,08	4425,38/ 1324,95- 6620,35	5269,21/ 4256,09- 10808,10	0,172
IL-17F	597,85/ 320,48- 1240,72	557,31/ 403,68- 1974,02	500,66/ 248,68- 1165,82	492,48/ 221,91- 1163,34	0,345
IL-18	779,86/ 570,53- 1684,28	697,43/ 524,49- 2761,35	485,26/ 367,83- 825,80	389,21/ 315,09- 809,91	0,266
IL-22	418,29/ 57,20- 841,16	439,78/ 57,20- 1254,95	153,90/ 57,20- 362,10	384,00/ 57,69- 749,56	0,248

Продолжение таблицы 11

IP-10	982,67/ 782,02- 1378,65	1509,40/ 1153,93- 2774,09	1459,00/ 553,78- 2445,73	1844,43/ 1227,26- 2928,01	0,12
GM-CSF	1924,82/ 1156,65- 2668,50	2178,81/ 1460,73- 4000,26	2568,09/ 1298,39- 4718,71	2864,50/ 1448,49- 4891,32	0,329
MIG	7049,00/ 5236,24- 7910,75	9915,73/ 7525,59- 16693,27	6841,95/ 5203,63- 19987,41	8109,83/ 6711,82- 19814,94	0,083
MIP-1 α	36,50/ 34,96- 39,23	37,69/ 36,50- 37,97	39,71/ 36,58- 259,91	41,00/ 38,01- 291,78	0,177
PDGF-AA	20338,26/ 17318,42- 29789,45	21160,78/ 14703,78- 39899,86	31933,83/ 11006,64- 35749,11	31982,31/ 11016,54- 37248,06	0,917
PDGF-AB/BB	59372,76/ 56096,85- 85069,53	77773,36/ 59069,95- 126195,09	88024,43/ 47919,89- 107382,75	97052,31/ 52999,80- 127859,57	0,657
RANTES	37286,41/ 36734,15- 37927,83	37085,59/ 36060,03- 37799,32	37098,47/ 27383,37- 37980,36	37108,52/ 38003,71- 37986,42	0,618
TGF- α	80,89/ 66,04- 207,26	133,31/ 54,78- 340,92	72,63/ 24,45- 204,36	102,05/ 48,59- 324,81	0,285
TNF- α	477,04/ 382,44- 804,38	617,67/ 420,92- 1379,84	537,24/ 233,83- 687,58	628,15/ 471,10- 1407,02	0,207
TNF- β	111,82/ 70,10- 375,08	258,86/ 79,22- 458,44	127,61/ 68,27- 429,17	223,16/ 78,72- 469,58	0,276
VEGF-A	1020,13/ 444,36- 1432,60	1333,26/ 414,74- 2630,52	1431,70/ 53,55- 2767,07	1609,01/ 139,51- 2869,74	0,501
* – статистически значимый результат					

Таким образом, анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от ФК, выявил статистически значимые различия в содержании двух цитокинов (5,9%): IL-6 и IL-12 (p70), концентрация которых нарастала в зависимости от принадлежности исследуемых пациенток к более высокому ФК. А сравнительный анализ содержания противовоспалительных цитокинов в зависимости от ФК, показал статистически значимые различия только в концентрации IL-1RA (Рисунок 12).

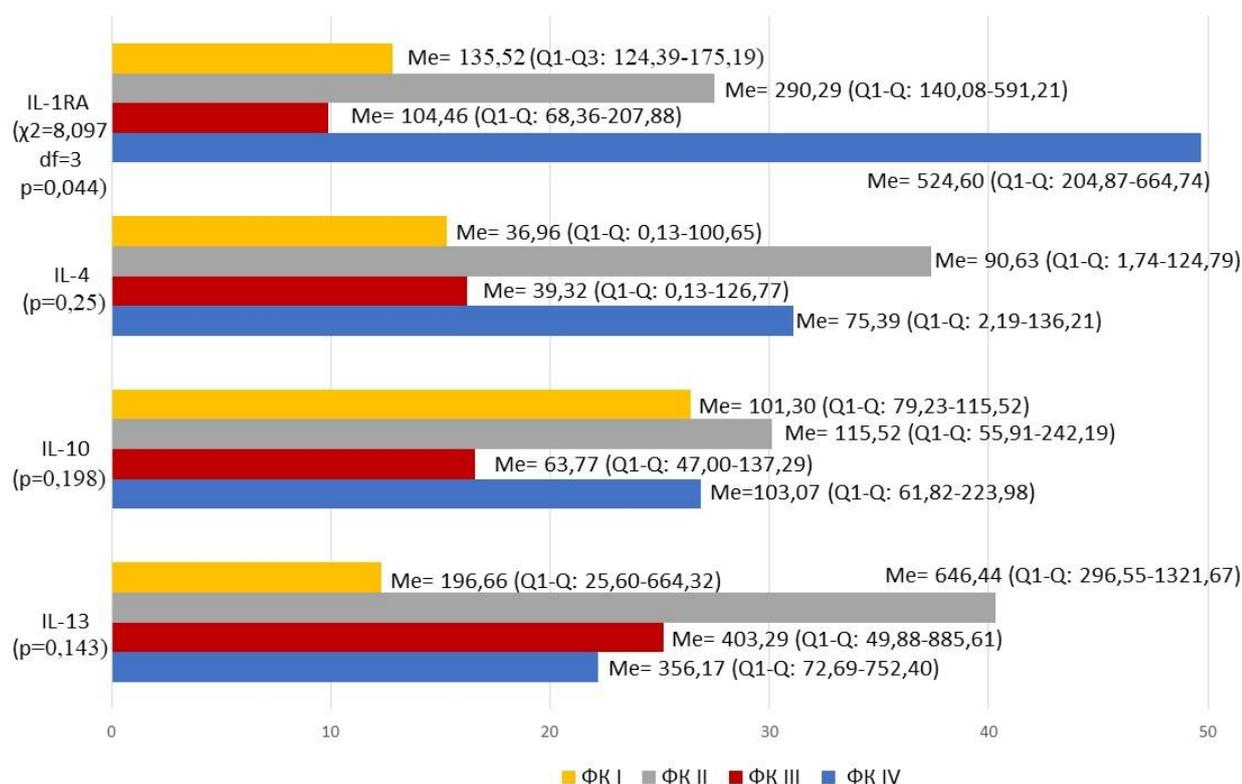


Рисунок 12 – Сравнительный анализ уровней противовоспалительных цитокинов в зависимости от ФК в основной группе исследования

Также для изучения влияния содержания уровней тех или иных цитокинов на клиническое течение РА нами был проведен анализ корреляционной взаимосвязи между лабораторными показателями и полученным цитокиновым профилем участниц исследования (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляционный анализ уровней цитокинов и лабораторных показателей в основной группе исследования

		РФ	АЦЦП	СОЭ	СРБ
sCD40L	r	0,347*	0,253*	0,424*	0,418*
	p	0,005	0,042	<0,001	0,001
FGF-2	r	0,608**	0,593**	0,542**	0,502**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fractalkine	r	0,526**	0,488**	0,479**	0,458**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
G-CSF	r	0,430*	0,279*	0,469**	-
	p	<0,001	0,024	<0,001	-
GRO- α	r	-	-	0,255*	-
	p	-	-	0,04	-
IFN- α 2	r	0,616**	0,608**	0,543**	0,568**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Продолжение таблицы 12

IFN- γ	r	0,715***	0,597**	0,543**	0,523**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-1 β	r	0,515**	0,496**	0,508**	0,371*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
IL-1RA	r	0,421*	0,412*	0,481**	0,565**
	p	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
IL-2	r	0,281*	-	0,249*	-
	p	0,024	-	0,045	-
IL-5	r	0,434*	0,311*	0,453**	0,338*
	p	<0,001	0,012	<0,001	0,006
IL-6	r	0,695***	0,666***	0,588**	0,683***
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-8	r	0,346**	0,300*	0,541**	0,466**
	p	0,005	0,015	<0,001	<0,001
IL-9	r	0,579**	0,551**	0,497**	0,461**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-10	r	0,516**	0,427*	0,511**	0,351**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,004
IL-12 (p70)	r	0,602**	0,599**	0,466**	0,526**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-13	r	0,456**	0,430*	0,516**	0,493**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-15	r	0,517**	0,477**	0,384*	0,276*
	p	<0,001	<0,001	0,002	0,026
IL-17A	r	0,579**	0,530**	0,469**	0,467**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-17E/IL-25	r	0,487**	0,473**	0,412*	0,420*
	p	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
IL-17F	r	0,591**	0,584**	0,505**	0,367*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
IL-18	r	-	-	0,284*	0,271*
	p	-	-	0,022	0,029
IL-22	r	0,259*	-	0,253*	0,400*
	p	0,037	-	0,042	0,001
IP-10	r	0,436*	0,413*	0,420*	0,555**
	p	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
GM-CSF	r	0,417*	0,369*	-	-
	p	0,001	0,002	-	-
MIG	r	0,450**	0,393*	0,501**	0,597**
	p	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
PDGF-AA	r	-	-	0,327*	0,435*
	p	-	-	0,008	<0,001
PDGF-AB/BB	r	-	-	0,260*	0,440*
	p	-	-	0,036	<0,001
RANTES	r	-	-	-	0,260*
	p	-	-	-	0,037
TNF- α	r	0,312*	0,268*	0,338*	0,300*
	p	0,011	0,031	0,006	0,015

Продолжение таблицы 12

TNF- β	r	0,565**	0,468**	0,543**	0,338*
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,006
VEGF-A	r	-	-	0,316*	0,302*
	p	-	-	0,01	0,014
* – умеренная корреляционная связь ** – заметная корреляционная связь *** – высокая корреляционная связь					

Таким образом, обращает на себя внимание высокая корреляционная связь: IFN- γ и IL-6 с РФ (n=2, 5,9%), IL-6 с АЦЦП (n=1, 2,9%) и IL-6 с СРБ (n=1, 2,9%). Также представлены заметные корреляционные связи: 13-ти провоспалительных цитокинов (38,2%) и 2-х противовоспалительных цитокинов (50%) с РФ; 12-ти провоспалительных цитокинов (35,3%) с АЦЦП; 15-ти провоспалительных цитокинов (44,1%) и 3-х противовоспалительных цитокинов (75%) с СОЭ; 10-ти провоспалительных цитокинов (29,4%) и 3-х противовоспалительных цитокинов (75%) с СРБ. Кроме того, отмечаются умеренные корреляционные связи: 8-ми провоспалительных цитокинов (23,5%) и 1-го противовоспалительного цитокина (25%) с РФ; 8-ми провоспалительных цитокинов (23,5%) и 3-х противовоспалительных цитокинов (75%) с АЦЦП; 12-ти провоспалительных цитокинов (35,3%) с СОЭ и 14-ти провоспалительных цитокинов (41,2%) с СРБ.

Стоит отметить, что 61,8% провоспалительных цитокинов имели заметную и умеренную корреляционную связь с РФ, 58,8% - с АЦЦП, 79,4% - с СОЭ, и 70,6% - с СРБ.

3.4 Оценка содержания уровней цитокинов на фоне базисной терапии исследованных больных

Для проведения сравнительного анализа содержания уровней цитокинов в зависимости от базисной терапии, которую получали пациентки, основная группа исследования была разделена на 5 подгрупп: 1) Метотрексат принимали 12 пациенток (n=12, 34,3%, 95% ДИ: 20,8-50,9), 2) Лефлуномид – 6 (17,1%, 95% ДИ: 8,1-32,7), 3) генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 5 (14,3%, 95% ДИ: 6,3-29,4), 4) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) – 4 (11,4%, 95% ДИ: 4,6-26,0), 5) НПВС+ Глюкокортикостероиды (ГКС) – 8 (22,9%, 95% ДИ: 12,1-39,0).

Ме длительности терапии в подгруппе Метотрексата составила 3 года (Q1-Q3: 2,00-4,55), в подгруппе Лефлуномида – 3,5 года (Q1-Q3: 1,75-5,93), ГИБП – 2,3 года (Q1-Q3: 0,95-7,90), НПВС – 2 года (Q1-Q3: 0,40-5,50), НПВС+ГКС – 4,2 года (Q1-Q3: 12,35-19,00).

В таблице 13 продемонстрирован сравнительный анализ содержания уровней про- и противовоспалительных цитокинов в подгруппе пациенток, получавших в качестве базисной терапии Метотрексат с подгруппой, получавших Лефлуномид.

Таблица 13 – Анализ уровней цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и Лефлуноמיד

Цитокин	Метотрексат N=12		Лефлуноמיד N=6		Уровень значимости, p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
sCD40L	41474,55	12525,98- 108307,96	159474,5 5	5612,63- 2542379,4	0,373
Eotaxin	870,20	780,10- 998,21	1178,47	1057,03- 1768,80	0,015*
FGF-2	2025,19	1684,05- 3248,05	3324,90	1761,09- 7352,95	0,349
FLT-3L	92,38	60,71- 118,72	133,38	66,76-277,00	0,303
Fractalkine	4322,10	2544,80- 5366,33	3300,33	2456,58- 5774,66	0,778
G-CSF	3603,22	1999,35- 4566,89	3871,76	2409,02- 5354,09	0,640
GRO- α	101,89	84,15- 170,98	161,47	87,32-353,16	0,280
IFN- α 2	1009,89	631,95- 1535,03	1092,43	596,30- 2543,49	0,925
IFN- γ	529,07	180,84- 1532,87	1245,39	344,58- 2881,16	0,398
IL-1 α	66,79	35,08- 113,24	102,25	23,98-377,30	0,640
IL-1 β	334,30	187,88- 777,99	709,07	218,80- 1802,00	0,425
IL-1RA	145,60	128,11- 324,00	433,23	193,05-907,46	0,111
IL-2	32,00	32,0- 86,73	80,19	32,0-391,06	0,230
IL-4	39,98	0,13- 123,01	109,24	0,13-254,43	0,567
IL-5	31,11	19,83- 48,18	37,71	16,59-125,94	0,925
IL-6	95,57	50,93- 172,49	120,50	51,68-293,43	0,574
IL-8	67,11	43,55- 97,90	149,08	61,47-510,70	0,101
IL-9	315,03	259,35- 517,99	461,70	97,70-966,48	0,639
IL-10	97,68	47,62- 242,19	166,19	100,62-508,29	0,222
IL-12 (p70)	96,20	96,00- 818,49	893,95	96,20-3660,27	0,241
IL-13	571,68	196,66- 847,81	1402,23	258,53- 3084,68	0,301
IL-15	196,99	104,08- 355,87	268,50	73,56-774,73	0,851
IL-17A	438,25	260,39- 892,99	640,70	171,72- 1803,28	0,673
IL-17E/IL-25	6112,68	3601,52- 9691,60	7407,66	3827,79- 16414,22	0,574

Продолжение таблицы 13

IL-17F	602,91	403,68- 2319,67	1191,81	425,81- 3423,40	0,640
IL-18	728,33	539,48- 1468,02	1716,77	628,34- 3222,85	0,349
IL-22	508,72	57,20- 439,78	549,59	423,63- 1807,40	0,259
IP-10	1193,04	971,82- 1689,43	2260,46	1090,45- 5524,70	0,134
GM-CSF	2241,08	1297,28- 4218,61	2422,08	1184,63- 7268,47	0,963
MIG	7275,00	6182,95- 12244,24	17020,74	8881,06- 23118,90	0,031*
MIP-1 α	36,50	36,05- 109,84	36,50	36,05-421,61	0,577
PDGF-AA	23258,27	18038,31- 32353,68	27549,14	14409,41- 58278,01	0,851
PDGF-AB/BB	79350,09	57953,96- 85335,74	87533,65	64670,56- 149927,74	0,303
RANTES	36900,64	36014,22- 37799,32	36990,41	32902,24- 37643,97	0,640
TGF- α	97,01	67,52- 356,07	203,87	56,37-560,25	0,888
TNF- α	548,73	430,25- 746,54	1027,84	365,95- 2052,17	0,779
TNF- β	165,02	79,22- 271,89	557,99	83,78-1303,22	0,260
VEGF-A	1269,55	652,95- 2016,59	2489,60	1019,78- 3480,98	0,241
* – статистически значимый результат					

Таким образом были получены статистически значимые различия в содержании провоспалительных цитокинов Eotaxin и MIG, концентрация которых была значительно выше подгруппе Лефлуномида.

Далее мы провели сравнительный анализ концентраций цитокинов в подгруппах Метотрексата и ГИБП (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ уровней цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и ГИБП

Цитокин	Метотрексат N=12		ГИБП N=5		Уровень значимости, p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
sCD40L	41474,55	12525,98- 108307,96	5046,57	3380,51- 172383,46	0,058
Eotaxin	870,20	780,10- 998,21	705,96	628,55-731,16	0,015*
FGF-2	2025,19	1684,05- 3248,05	1574,13	1403,47- 1968,04	0,154
FLT-3L	92,38	60,71- 118,72	53,24	41,00-83,19	0,091

Продолжение таблицы 14

Fractalkine	4322,10	2544,80- 5366,33	2309,44	1669,69- 6082,79	0,244
G-CSF	3603,22	1999,35- 4566,89	3151,02	2229,15- 3696,90	0,598
GRO- α	101,89	84,15- 170,98	88,85	60,13-111,21	0,398
IFN- α 2	1009,89	631,95- 1535,03	415,89	376,23-675,22	0,015*
IFN- γ	529,07	180,84- 1532,87	427,44	192,81-548,76	0,427
IL-1 α	66,79	35,08- 113,24	25,34	25,34-50,02	0,113
IL-1 β	334,30	187,88- 777,99	79,43	69,20-267,01	0,090
IL-1RA	145,60	128,11- 324,00	101,62	53,00-158,99	0,058
IL-2	32,00	32,0- 86,73	80,19	32,0-111,79	0,537
IL-4	39,98	0,13- 123,01	0,13	0,08- 32,09	0,095
IL-5	31,11	19,83- 48,18	31,11	11,36-38,47	0,288
IL-6	95,57	50,93- 172,49	95,57	75,81-241,76	0,598
IL-8	67,11	43,55- 97,90	22,12	19,07-93,47	0,045*
IL-9	315,03	259,35- 517,99	201,34	33,90-327,42	0,081
IL-10	97,68	47,62- 242,19	55,91	47,75-85,72	0,340
IL-12 (p70)	96,20	96,00- 818,49	96,20	48,55-96,92	0,191
IL-13	571,68	196,66- 847,81	25,60	15,63-628,18	0,199
IL-15	196,99	104,08- 355,87	115,41	83,10-170,18	0,169
IL-17A	438,25	260,39- 892,99	261,97	184,31-383,36	0,170
IL-17E/IL-25	6112,68	3601,52- 9691,60	4454,34	2653,62- 5069,02	0,154
IL-17F	602,91	403,68- 2319,67	465,48	267,75-697- 88	0,225
IL-18	728,33	539,48- 1468,02	482,17	262,08- 1032,44	0,092
IL-22	508,72	57,20- 439,78	57,20	57,02-230,53	0,058
IP-10	1193,04	971,82- 1689,43	1193,04	906,69- 1485,13	0,958
GM-CSF	2241,08	1297,28- 4218,61	1483,55	1058,57- 2255,14	0,246
MIG	7275,00	6182,95- 12244,24	6662,08	5540,84- 7223,15	0,170
MIP-1 α	36,50	36,05- 109,84	36,50	5,40- 39,56	0,064

Продолжение таблицы 14

PDGF-AA	23258,27	18038,31- 32353,68	14656,45	12576,63- 26305,83	0,073
PDGF-AB/BB	79350,09	57953,96- 85335,74	53212,06	43736,24- 94310,04	0,092
RANTES	36900,64	36014,22- 37799,32	36968,47	35584,29- 37214,48	0,461
TGF- α	97,01	67,52- 356,07	54,02	35,69-123,55	0,114
TNF- α	548,73	430,25- 746,54	382,44	347,11-352,61	0,561
TNF- β	165,02	79,22- 271,89	70,10	51,74-112,51	0,048*
VEGF-A	1269,55	652,95- 2016,59	197,33	71,40-2033,08	0,045*
* – статистически значимый результат					

Полученные результаты отображают статистически значимые различия в концентрациях уровней 5-ти провоспалительных цитокинов: Eotaxin, IFN- α 2, IL-8, TNF- β и VEGF-A. Содержание данных цитокинов было выше в подгруппе Метотрексата в сравнении с пациентками, которые получали ГИБП в качестве базисной терапии.

Затем мы провели сравнительный анализ уровней цитокинов у пациенток, получавших Метотрексат с подгруппой участниц исследования, получавших НПВС, в результате которого не было выявлено статистически значимых различий.

Таблица 15 – Анализ содержания цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и НПВС

Цитокин	Метотрексат N=12		НПВС N=4		Уровень значимости, p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
sCD40L	41474,55	12525,98- 108307,96	113395,2 9	32830,03- 212074,09	0,249
Eotaxin	870,20	780,10- 998,21	1257,47	794,03- 1774,66	0,225
FGF-2	2025,19	1684,05- 3248,05	2100,82	1842,64- 2589,25	0,761
FLT-3L	92,38	60,71- 118,72	94,49	90,85-219,51	0,430
Fractalkine	4322,10	2544,80- 5366,33	4209,18	2938,90- 5479,24	0,808
G-CSF	3603,22	1999,35- 4566,89	3247,67	2816,05- 8544,26	0,762
GRO- α	101,89	84,15- 170,98	156,90	138,64-189,64	0,163
IFN- α 2	1009,89	631,95- 1535,03	1096,57	819,09- 1427,65	0,808

Продолжение таблицы 15

IFN- γ	529,07	180,84-1532,87	1371,05	558,98-1744,61	0,361
IL-1 α	66,79	35,08-113,24	79,34	66,36-100,30	0,544
IL-1 β	334,30	187,88-777,99	719,00	384,13-862,03	0,302
IL-1RA	145,60	128,11-324,00	312,98	115,66-1277,44	0,396
IL-2	32,00	32,0-86,73	37,13	20,78-66,46	0,800
IL-4	39,98	0,13-123,01	95,64	33,61-102,11	0,854
IL-5	31,11	19,83-48,18	39,09	31,63-60,40	0,395
IL-6	95,57	50,93-172,49	193,57	97,67-331,49	0,182
IL-8	67,11	43,55-97,90	279,44	56,64-1506,53	0,115
IL-9	315,03	259,35-517,99	484,42	391,85-661,54	0,203
IL-10	97,68	47,62-242,19	161,80	82,60-267,53	0,465
IL-12 (p70)	96,20	96,00-818,49	96,20	37,62-160,55	0,486
IL-13	571,68	196,66-847,81	780,51	668,73-969,01	0,114
IL-15	196,99	104,08-355,87	238,48	161,36-262,68	0,903
IL-17A	438,25	260,39-892,99	547,82	398,25-708,27	0,808
IL-17E/IL-25	6112,68	3601,52-9691,60	6623,36	5708,74-8068,21	0,808
IL-17F	602,91	403,68-2319,67	904,88	569,97-2468,86	0,585
IL-18	728,33	539,48-1468,02	2442,52	531,62-7294,30	0,544
IL-22	508,72	57,20-439,78	986,66	587,68-1217,57	0,272
IP-10	1193,04	971,82-1689,43	2026,49	1119,79-3301,95	0,182
GM-CSF	2241,08	1297,28-4218,61	2903,74	2547,88-3675,34	0,544
MIG	7275,00	6182,95-12244,24	11463,32	7758,42-32827,28	0,069
MIP-1 α	36,50	36,05-109,84	36,50	10,70-162,67	0,577
PDGF-AA	23258,27	18038,31-32353,68	40697,32	20419,67-50079,12	0,225
PDGF-AB/BB	79350,09	57953,96-85335,74	93085,92	60327,57-128966,51	0,628
RANTES	36900,64	36014,22-37799,32	37581,48	37139,92-38069,66	0,225
TGF- α	97,01	67,52-356,07	165,50	107,43-405,25	0,467

Продолжение таблицы 15

TNF- α	548,73	430,25-746,54	906,18	689,54-1109,96	0,089
TNF- β	165,02	79,22-271,89	355,05	130,82-415,61	0,249
VEGF-A	1269,55	652,95-2016,59	2773,19	918,08-6497,47	0,275
* – статистически значимый результат					

В таблице 16 представлен сравнительный анализ содержания уровней цитокинов в подгруппах Метотрексата и НПВС+ГКС, где также не было выявлено статистически значимых различий.

Таблица 16 – Сравнительный анализ содержания цитокинов у больных РА, получавших Метотрексат и НПВС+ГКС

Цитокин	Метотрексат N=12		НПВС+ГКС N=8		Уровень значимости, p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
sCD40L	41474,55	12525,98-108307,96	31137,17	12857,08-98149,83	0,758
Eotaxin	870,20	780,10-998,21	942,22	779,26-1249,82	0,589
FGF-2	2025,19	1684,05-3248,05	1868,21	1517,78-2945,31	0,615
FLT-3L	92,38	60,71-118,72	86,64	74,49-150,87	0,758
Fractalkine	4322,10	2544,80-5366,33	2688,03	2050,16-3296,45	0,142
G-CSF	3603,22	1999,35-4566,89	3085,24	2035,32-4034,25	0,589
GRO- α	101,89	84,15-170,98	120,97	101,89-261,08	0,215
IFN- α 2	1009,89	631,95-1535,03	763,05	642,50-1288,23	0,418
IFN- γ	529,07	180,84-1532,87	600,21	159,62-1455,17	0,938
IL-1 α	66,79	35,08-113,24	69,21	34,36-177,18	0,758
IL-1 β	334,30	187,88-777,99	383,22	288,28-890,35	0,536
IL-1RA	145,60	128,11-324,00	195,50	90,30-386,76	0,939
IL-2	32,00	32,0-86,73	55,30	32,0-223,71	0,248
IL-4	39,98	0,13-123,01	61,58	13,07-125,89	0,844
IL-5	31,11	19,83-48,18	32,37	27,55-50,09	0,728
IL-6	95,57	50,93-172,49	106,07	43,14-156,39	0,728

Продолжение таблицы 16

IL-8	67,11	43,55-97,90	62,99	55,16-140,67	0,847
IL-9	315,03	259,35-517,99	335,69	194,61-543,23	0,700
IL-10	97,68	47,62-242,19	101,30	61,74-111,97	0,907
IL-12 (p70)	96,20	96,00-818,49	96,20	44,53-116,29	0,319
IL-13	571,68	196,66-847,81	344,89	63,67-1094,27	0,643
IL-15	196,99	104,08-355,87	207,82	122,32-308,32	0,907
IL-17A	438,25	260,39-892,99	446,58	138,03-796,46	0,728
IL-17E/IL-25	6112,68	3601,52-9691,60	4441,58	3600,91-10742,62	0,847
IL-17F	602,91	403,68-2319,67	439,67	336,11-1221,25	0,316
IL-18	728,33	539,48-1468,02	615,17	345,78-1838,29	0,396
IL-22	508,72	57,20-439,78	265,42	57,20-704,87	0,581
IP-10	1193,04	971,82-1689,43	1208,89	712,58-1896,50	0,589
GM-CSF	2241,08	1297,28-4218,61	2031,47	1695,20-3770,44	0,939
MIG	7275,00	6182,95-12244,24	7828,99	4546,61-12775,24	0,817
MIP-1 α	36,50	36,05-109,84	36,50	36,05-478,08	0,415
PDGF-AA	23258,27	18038,31-32353,68	18278,66	15281,57-32192,32	0,217
PDGF-AB/BB	79350,09	57953,96-85335,74	67144,15	45562,79-106712,24	0,537
RANTES	36900,64	36014,22-37799,32	37299,30	28789,79-38200,80	0,700
TGF- α	97,01	67,52-356,07	71,99	55,53-205,85	0,316
TNF- α	548,73	430,25-746,54	458,50	382,44-713,94	0,246
TNF- β	165,02	79,22-271,89	268,93	77,65-480,71	0,562
VEGF-A	1269,55	652,95-2016,59	714,50	184,59-1329,48	0,105
* – статистически значимый результат					

Таким образом, при анализе содержания цитокинов на фоне базисной терапии достоверная эффективность выявлена в подгруппе пациенток, принимавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризующее деструкцией синовиальных суставов, хрящей и костей, а также развитием внесуставных проявлений. В различных странах мира распространённость ревматоидного артрита среди взрослого населения варьирует в пределах от 0,24-0,5% до 2%, и в среднем в мировой популяции составляет 1,3%. Как известно, лица женского пола в 2-3 раза чаще страдают РА, чем мужчины, а начальные симптомы заболевания проявляются в возрасте 25-60 лет. Кроме того, женщины по сравнению с мужчинами подвержены более агрессивному течению и плохому ответу на терапию. В Республике Казахстан соотношение распространенности ревматоидного артрита среди женщин и мужчин составляет 3:1.

На сегодняшний день известно, что в результате взаимодействия эндогенных факторов с экзогенными триггерами, происходят нарушения местного и системного иммунного ответа, которые лежат в основе ревматоидного артрита. В настоящее время доказана роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в развитии и прогрессировании ревматоидного артрита. В течение последних нескольких лет исследования, направленные на изучение функций цитокинов, предоставили возможность изучения патомеханизмов, приводящих к развитию ревматоидного артрита. Также актуальны исследования, изучающие цитокиновый профиль пациентов при аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при ревматоидном артрите. Кроме того, не менее актуальны работы, целью которых является изучение влияния того или иного лечения на содержание уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, особенно при аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит. Нами не было найдено исследований, посвященных данной области в Казахстане.

В связи с этим мы инициировали исследование, в рамках которого осуществлен рекрутинг основной группы исследования в количестве 35 и контрольной группы исследования, в количестве 30 человек в г. Астана. Всем включенным в исследование участницам проводился осмотр, сбор анамнестических данных заболевания и жизни, а также были получены данные по применяемой базисной терапии. Кроме того, проводились общеклинические методы исследования с определением СОЭ, СРБ, ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП). Также был осуществлен забор биоматериала в виде крови у всех участниц исследования для последующего определения содержания уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

По клиническим и лабораторным данным участниц исследования был проведен анализ, который продемонстрировал особенности клинического течения ревматоидного артрита. Также были проанализированы данные опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ) для определения уровня качества жизни пациенток, индекс активности заболевания по DAS-28 и рентген стадия у исследованных больных ревматоидным артритом.

Анализ результатов исследования уровней цитокинов в образцах сыворотки крови выявил статистически значимое повышение определенных цитокинов у участников основной группы исследования в сравнении с контрольной группой. Так, например, нами были получены результаты отражающие достоверно высокие уровни следующих провоспалительных цитокинов: sCD40L ($p=0,013$), FGF-2 ($p<0,001$), Fractalkine ($p<0,001$), G-CSF ($p=0,001$), IFN- α 2 ($p<0,001$), IFN- γ ($p<0,001$), IL-1 β ($p<0,001$), IL-2 ($p=0,049$), IL-5 ($p=0,001$), IL-6 ($p<0,001$), IL-8 ($p=0,005$), IL-9 ($p<0,001$), IL-12 (p70) ($p<0,001$), IL-15 ($p<0,001$), IL-17A ($p<0,001$), IL-17E/IL-25 ($p=0,001$), IL-17F ($p<0,001$), IL-18 ($p=0,047$), IL-22 ($p=0,031$), IP-10 ($p<0,001$), GM-CSF ($p=0,002$), MIG ($p<0,001$), TNF- α ($p=0,028$) и TNF- β ($p<0,001$). Полученные результаты уровней практически всех цитокинов соответствуют данным исследователей из стран Европы и Восточной Азии. Однако, польские ученые отмечали отсутствие статистически значимых различий в концентрациях IL-22 и IL-6, в то время как у нас они были достоверно повышены. К тому же, они выявили повышение уровней IFN- γ , мы такого результата не добились.

Также анализ результатов исследования уровней цитокинов в сыворотки крови выявил статистически значимое повышение таких противовоспалительных цитокинов, как IL-1RA ($p<0,001$), IL-10 ($p<0,001$) и IL-13 ($p=0,001$). В Китае и во Франции исследования содержания IL-1RA не выявили его достоверного повышения, в Японии, напротив, были получены низкие уровни IL-1RA, а в Польше не было выявлено статистически значимого высокого уровня IL-10.

Анализ корреляционной взаимосвязи между уровнями цитокинов и длительностью заболевания выявлены заметные корреляционные связи между провоспалительными цитокинами IFN- γ ($r=0,5$, $p=0,002$), IL-6 ($r=0,517$, $p=0,001$), IL-12 (p70) ($r=0,5$, $p=0,003$), IL-17A ($r=0,5$, $p=0,007$) и длительностью заболевания. Также анализ корреляционной взаимосвязи между уровнями противовоспалительных цитокинов и длительностью заболевания показал умеренную корреляционную взаимосвязь между IL-13 ($r=0,4$, $p=0,03$) и длительностью ревматоидного артрита.

Нами также были обнаружены статистически значимые различия в содержании некоторых цитокинов по активности заболевания, ФК, рентген стадии и влиянием течения заболевания на уровень жизни больных ревматоидным артритом. Так, например, сравнительный анализ содержания уровней провоспалительных цитокинов у лиц исследуемой группы в зависимости от активности заболевания показал статистически значимое повышение уровней следующих цитокинов: FLT-3L ($\chi^2=8,384$, $p=0,015$), GRO- α ($\chi^2=7,430$, $p=0,032$), IL-2 ($\chi^2=7,291$, $p=0,026$), IL-5 ($\chi^2=7,658$, $p=0,022$), IL-6 ($\chi^2=8,881$, $p=0,012$) и MIG ($\chi^2=7,869$, $p=0,02$), многие исследователи по всему миру добились аналогичных результатов, но в Швеции и Южной Корее имеются единичные данные, согласно которым противовоспалительный цитокин IL-13 имеет высокую корреляционную взаимосвязь с активностью заболевания, ни один из исследованных нами противовоспалительных цитокинов не показал таких результатов.

Сравнительный анализ содержания уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от влияния заболевания на качество жизни пациенток по результатам опросника HAQ выявил повышение концентрации IL-6 ($\chi^2=7,021$, $p=0,03$) в зависимости от выраженности нарушений жизнедеятельности.

Анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от рентген-стадии показал статистически достоверное повышение содержания FGF-2 ($\chi^2=8,627$, $p=0,035$), FLT-3L ($\chi^2=12,013$, $p=0,007$), IFN- γ ($\chi^2=11,539$, $p=0,009$), IL-5 ($\chi^2=10,35$, $p=0,016$), IL-6 ($\chi^2=14,486$, $p=0,002$), IP-10 ($\chi^2=9,109$, $p=0,028$), MIG ($\chi^2=10,432$, $p=0,015$) и TNF- α ($\chi^2=9,68$, $p=0,021$), а сравнительный анализ противовоспалительных цитокинов – в концентрации IL-13 ($\chi^2=8,645$, $p=0,034$).

Сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов в зависимости от ФК, выявил статистически значимые различия в содержании двух цитокинов: IL-6 ($\chi^2=8,691$, $p=0,034$) и IL-12 (p70) ($\chi^2=7,994$, $p=0,046$), концентрация которых нарастала в зависимости от принадлежности исследуемых пациенток к более высокому ФК. А сравнительный анализ содержания противовоспалительных цитокинов в зависимости от ФК, показал статистически значимые различия только в концентрации IL-1RA ($\chi^2=8,097$, $p=0,044$).

При анализе корреляционной взаимосвязи между такими лабораторными показателями, как СОЭ, СРБ, РФ и АЦЦП и уровнями провоспалительных цитокинов выявлена высокая корреляционная связь между: IFN- γ и РФ ($r=0,715$, $p<0,001$), IL-6 и РФ ($r=0,695$, $p<0,001$), IL-6 и АЦЦП ($r=0,7$, $p<0,001$), IL-6 и СРБ ($r=0,7$, $p<0,001$).

В основной группе исследования в качестве базисной терапии: Метотрексат принимали 12 пациенток ($n=12$, 34,3%, 95% ДИ: 20,8-50,9), Лефлуномид – 6 (17,1%, 95% ДИ: 8,1-32,7), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 5 (14,3%, 95% ДИ: 6,3-29,4), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) – 4 (11,4%, 95% ДИ: 4,6-26,0) и комбинированную терапию НПВС+Глюкокортикостероиды (ГКС) – 8 (22,9%, 95% ДИ: 12,1-39,0). Медиана длительности терапии у пациенток, принимавших Метотрексата составила 3 года (Q1-Q3: 2,00-4,55), Лефлуномид – 3,5 года (Q1-Q3: 1,75-5,93), ГИБП – 2,3 года (Q1-Q3: 0,95-7,90), НПВС – 2 года (Q1-Q3: 0,40-5,50), НПВС+ГКС – 4,2 года (Q1-Q3: 12,35-19,00).

Сравнительный анализ уровней цитокинов в сыворотке крови участниц исследования в зависимости от базисной терапии выявил более низкие концентрации цитокинов у пациенток, принимавших генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Из них статистически достоверное снижение отмечается в содержании Eotaxin ($p=0,015$), IFN- $\alpha 2$ ($p=0,015$), IL-8 ($p=0,045$), TNF- β ($p=0,048$) и VEGF-A ($p=0,045$), что может свидетельствовать о большей эффективности данной группы препаратов при ревматоидном артрите.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

1. У исследуемых пациенток выявлена РФ-позитивная и АЦЦП-позитивная форма ревматоидного артрита с преобладанием поражения пястно-фаланговых суставов (n=18, 43,9%, 95% ДИ: 29,9-59,0); с высокой активностью заболевания по DAS-28 (n=17, 48,6%, 95% ДИ: 33,0-64,4), III рентген стадией (n=16, 45,7%, 95% ДИ: 30,5-61,8), но с минимальными нарушениями жизнедеятельности по опроснику HAQ (n=20, 57,1%, 95% ДИ: 40,9-72,0).

2. Изучение содержания провоспалительных цитокинов показало, что уровни sCD40L, FGF-2, Fractalkine, G-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12 (p70), IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-18, IL-22, IP-10, GM-CSF, MIG, TNF- α , TNF- β были значительно повышены у пациенток с ревматоидным артритом по сравнению с контрольной группой.

3. Исследование содержания противовоспалительных цитокинов выявило достоверно высокие уровни IL-1RA (Me=175,19, Q1-Q3:113,1-435,47), IL-10 (Me=101,3, Q1-Q3:55,91-208,08) и IL-13 (Me=609,92, Q1-Q3:80,75-879,05) у больных ревматоидным артритом в сравнении со здоровыми лицами контрольной группой.

4. Анализ содержания цитокинов в исследуемой группе в зависимости от активности заболевания выявил, что уровни цитокинов FLT-3L, GRO- α , IL-2, IL-5, IL-6 и MIG имели достоверные различия в зависимости от активности заболевания по DAS-28; FGF-2, FLT-3L, IFN- γ , IL-5, IL-6, IL-13, IP-10, MIG и TNF- α – в зависимости от рентген стадии; IL-1RA, IL-6 и IL-12 (p70) – в зависимости от ФК.

5. Анализ содержания цитокинов в подгруппах участниц исследования в зависимости от базисной терапии выявил достоверное снижение уровней 5-ти провоспалительных цитокинов: Eotaxin, IFN- α 2, IL-8, TNF- β и VEGF-A у пациенток, получавших генно-инженерные биологические препараты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты исследования цитокинового профиля пациенток с ревматоидным артритом дополняют данные патогенеза ревматоидного артрита.
2. При выборе препаратов базисной терапии ревматоидного артрита необходимо учитывать высокую противовоспалительную активность генно-инженерных биологических препаратов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lee JE, Kim IJ, Cho MS, Lee J. A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2017 Jul;32(7):1207-1210. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1207. PMID: 28581281; PMCID: PMC5461328.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3. Erratum in: *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):1984. PMID: 27156434.
3. Almoallim H., Al Saleh J., Badsha H. et al. A Review of the Prevalence and Unmet Needs in the Management of Rheumatoid Arthritis in Africa and the Middle East // *Rheumatol Ther.* – 2021. – Vol. 8, №1. – P. 1-16.
4. Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, №11. – P. 1463-1471.
5. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-507. doi: 10.1159/000493390. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30173215; PMCID: PMC6422329.
6. van der Woude D., van der Helm-van Mil A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* Elsevier Ltd. – 2018. – Vol. 32, №2. – P. 174-187.
7. Argul Issilbayeva, Almagul Kushugulova, Assel Meiramova, Samat Kozhakhmetov, Zhanar Akhmetova, Madiyar Nurgaziyev, Laura Chulenbayeva, Dmitriy Babenko, Jeannette Kunz, Bayan Ainabekova. Epidemiological Trends of Rheumatoid Arthritis and PADI4, PTPN22, and HLA-DRB9 Genes Distribution in the Kazakhstan Population. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2021 Aug 20; 9(B):747-757.
8. Georg Schett, Iain B. McInnes, Markus F. Neurath. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. August 12, 2021; *N Engl J Med* 2021; 385:628-639. DOI: 10.1056/NEJMra1909094.
9. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018 Apr 1;97(7):455-462. PMID: 29671563.
10. Turdalín N. B., Gabdulina G. Kh., Aubakirova B. A., Amanzholova A. S., Smagulova G. A. «Rheumatoidnyi artrit» Klinicheskii protokol MZ RK №12 ot «29» sentyabrya 2016 goda.
11. Iyengar KP, Vaish A, Nune A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) and Rheumatoid arthritis: Clinical relevance. *J Clin Orthop Trauma.* 2021 Dec 1;24:101729. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101729. PMID: 34926155; PMCID: PMC8649790.
12. Tiwari V, Jandu JS, Bergman MJ. Rheumatoid Factor. 2021 Jul 28. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30422493.

13. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Oct;63(2):138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34495490; PMCID: PMC9464122.
14. Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis - Laboratory and Clinical Perspectives. *Front Immunol*. 2021 May 14;12:685312. doi: 10.3389/fimmu.2021.685312. PMID: 34054878; PMCID: PMC8161594.
15. Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 4;21(11):4015. doi: 10.3390/ijms21114015. PMID: 32512739; PMCID: PMC7312469.
16. Li K, Wang M, Zhao L, Liu Y, Zhang X. ACPA-negative rheumatoid arthritis: From immune mechanisms to clinical translation. *EBioMedicine*. 2022 Sep;83:104233. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104233. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36027873; PMCID: PMC9404277.
17. Sugihara T. Treatment strategies for elderly-onset rheumatoid arthritis in the new era. *Mod Rheumatol*. 2022 Apr 18;32(3):493-499. doi: 10.1093/mr/roab087. PMID: 34791359.
18. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102392. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102392. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31911013.
19. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):437-446. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28451788; PMCID: PMC5486798.
20. Andersson KM, Cavallini NF, Hu D, Brisslert M, Cialic R, Valadi H, Erlandsson MC, Silfverswärd S, Pullerits R, Kuchroo VK, Weiner HL, Bokarewa MI. Pathogenic Transdifferentiation of Th17 Cells Contribute to Perpetuation of Rheumatoid Arthritis during Anti-TNF Treatment. *Mol Med*. 2015 Jun 4;21(1):536-43. doi: 10.2119/molmed.2015.00057. PMID: 26062018; PMCID: PMC4607618.
21. Stadhouders R, Lubberts E, Hendriks RW. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018 Feb;87:1-15. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.007. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29275836.
22. van Hamburg JP, Tas SW. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2018 Feb;87:69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29254845.
23. Muraoka S, Kaneko K, Motomura K, Nishio J, Nanki T. CX3CL1/fractalkine regulates the differentiation of human peripheral blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells into osteoclasts. *Cytokine*. 2021 Oct;146:155652. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155652. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34325117.
24. Nanki T, Imai T, Kawai S. Fractalkine/CX3CL1 in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):392-397. doi: 10.1080/14397595.2016.1213481.

- Epub 2016 Aug 2. PMID: 27484962.
25. Zhao L, Wang Q, Zhang C, Huang C. Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes identifies TRAF1, CTGF, and CX3CL1 genes as hypomethylated in osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 Oct;36(10):2335-2342. doi: 10.1007/s10067-017-3667-9. Epub 2017 May 3. PMID: 28470428.
 26. Hannemann N, Cao S, Eriksson D, Schnelzer A, Jordan J, Eberhardt M, Schleicher U, Rech J, Ramming A, Uebe S, Ekici A, Cañete JD, Chen X, Bäuerle T, Vera J, Bogdan C, Schett G, Bozec A. Transcription factor Fra-1 targets arginase-1 to enhance macrophage-mediated inflammation in arthritis. *J Clin Invest*. 2019 Apr 16;129(7):2669-2684. doi: 10.1172/JCI96832. PMID: 30990796; PMCID: PMC6597220.
 27. Zhao S, Wang Y, Hou L, Wang Y, Xu N, Zhang N. Pentraxin 3 inhibits fibroblast growth factor 2 induced osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov;131:110628. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110628. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32890968.
 28. Román-Fernández IV, García-Chagollán M, Cerpa-Cruz S, Jave-Suárez LF, Palafox-Sánchez CA, García-Arellano S, Sánchez-Zuno GA, Muñoz-Valle JF. Assessment of CD40 and CD40L expression in rheumatoid arthritis patients, association with clinical features and DAS28. *Clin Exp Med*. 2019 Nov;19(4):427-437. doi: 10.1007/s10238-019-00568-5. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31313080.
 29. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006. PMID: 28228278; PMCID: PMC5385708.
 30. Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Jan;30(1):72-78. doi: 10.1097/BOR.0000000000000452. PMID: 28937414; PMCID: PMC5848217.
 31. Bamias G, Arseneau KO, Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Nov;30(6):547-52. doi: 10.1097/MOG.0000000000000118. PMID: 25203451; PMCID: PMC4234041.
 32. Chriswell ME, Kuhn KA. Microbiota-mediated mucosal inflammation in arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Dec;33(6):101492. doi: 10.1016/j.berh.2020.101492. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151461; PMCID: PMC7709780.
 33. Pizarro TT, Dinarello CA, Cominelli F. Editorial: Cytokines and Intestinal Mucosal Immunity. *Front Immunol*. 2021 May 14;12:698693. doi: 10.3389/fimmu.2021.698693. PMID: 34054881; PMCID: PMC8161542.
 34. Vassallo R, Luckey D, Behrens M, Madden B, Luthra H, David C, Taneja V. Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes. *Clin Immunol*. 2014 May-Jun;152(1-2):25-35. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.002. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24631425; PMCID: PMC4004713.
 35. Klareskog L., Padyukov L., Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases // *Curr Opin Rheumatol*. – 2007. – Vol. 19, №1. – P. 49-54.
 36. Carlens C., Hergens M.P., Grunewald J. et al. Smoking, use of moist snuff, and

- risk of chronic inflammatory diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181, №11. – P. 1217-1222.
37. Liao K.P., Alfredsson L. et al. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 21, №3. – P. 279-283.
38. Chang K., Yang S.M., Kim S.H. et al. Smoking and Rheumatoid Arthritis // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15, №12. – P. 22279-22295.
39. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota // *Biochem. J.* – 2017. – Vol. 474, №11. – P. 1823-1836.
40. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S. et al. The Gastrointestinal Microbiome: A Review // *J. Vet. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 32, №1. – P. 9-25.
41. Kouri VP, Olkkonen J, Ainola M, Li TF, Björkman L, Kontinen YT, Mandelin J. Neutrophils produce interleukin-17B in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):39-47. doi: 10.1093/rheumatology/ket309. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24056520.
42. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. – 2011. – Vol. 473, №7346. – P. 174-180.
43. Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И. и др. Микробиота кишечника как отдельная система организма // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2019. – №8(4-5). – С. 36-43.
44. Исильбаева А. Современные аспекты изучения микробиоценоза полости рта в развитии ревматоидного артрита // *Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление*. – 2019. – Т. 8, №7172. – С. 23-27.
45. Chu X.J., Cao N.W., Zhou H.Y. et al. The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: A systematic review // *Rheumatol.* – 2021. – Vol. 60, №3. – P. 1054-1066.
46. Oluwagbemigun, K., Yucel-Lindberg, T., Dietrich, T., Tour, G., Sherina, N.Y., Hansson, M., Bergmann, M.M., Lundberg, K., & Boeing, H. (2019). A cross-sectional investigation into the association between *Porphyromonas gingivalis* and autoantibodies to citrullinated proteins in a German population. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 11.
47. Johansson, L., Sherina, N.Y., Kharlamova, N., Potempa, B., Larsson, B., Israelsson, L., Potempa, J., Rantapää-Dahlqvist, S., & Lundberg, K. (2016). Concentration of antibodies against *Porphyromonas gingivalis* is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 18.
48. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM, Andrade F. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016 Dec 14;8(369):369ra176. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1921. PMID: 27974664; PMCID: PMC5384717.
49. Lucchino B, Spinelli FR, Iannuccelli C, Guzzo MP, Conti F, Di Franco M. Mucosa-Environment Interactions in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2019 Jul 10;8(7):700. doi: 10.3390/cells8070700. PMID: 31295951; PMCID: PMC6678242.

50. Deng Z, Hu W, Ai H, Chen Y, Dong S. The Dramatic Role of IFN Family in Aberrant Inflammatory Osteolysis. *Curr Gene Ther.* 2021;21(2):112-129. doi: 10.2174/1566523220666201127114845. PMID: 33245272.
51. Cooney LA, Fox DA. Regulation of Th17 maturation by interleukin 4. *Crit Rev Immunol.* 2013;33(5):379-87. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013007096. PMID: 24099299.
52. Kobayashi T, Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2(1):1-8. doi: 10.1007/s40496-014-0039-2. PMID: 25657893; PMCID: PMC4312392.
53. Lee, J.Y., Choi, I.A., Kim, J., Kim, K., Lee, E.Y., Lee, E.B., Lee, Y., & Song, Y. (2015). Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16.
54. Eriksson K, Fei G, Lundmark A, Benchimol D, Lee L, Hu YOO, Kats A, Saevarsdottir S, Catrina AI, Klinge B, Andersson AF, Klareskog L, Lundberg K, Jansson L, Yucel-Lindberg T. Periodontal Health and Oral Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2019 May 8;8(5):630. doi: 10.3390/jcm8050630. PMID: 31072030; PMCID: PMC6572048.
55. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020 Apr 3;9(4):880. doi: 10.3390/cells9040880. PMID: 32260219; PMCID: PMC7226834.
56. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31980337.
57. Khochshanov Ye.Y., Ainabekova B.A., Issilbayeva A.A., Meiramova A.M., Chulenbayeva L.Y. Immunomarkers of rheumatoid arthritis // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 4, pp. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019
58. Miao J, Zhang K, Lv M, Li Q, Zheng Z, Han Q, Guo N, Fan C, Zhu P. Circulating Th17 and Th1 cells expressing CD161 are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):194-201. doi: 10.3109/03009742.2013.846407. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24392804.
59. Lv M, Miao J, Zhao P, Luo X, Han Q, Wu Z, Zhang K, Zhu P. CD147-mediated chemotaxis of CD4+CD161+ T cells may contribute to local inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018 Jan;37(1):59-66. doi: 10.1007/s10067-017-3800-9. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948414.
60. Miao J, Zhang K, Qiu F, Li T, Lv M, Guo N, Han Q, Zhu P. Percentages of CD4+CD161+ and CD4-CD8-CD161+ T cells in the synovial fluid are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:563713. doi: 10.1155/2015/563713. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25960619; PMCID: PMC4415659.
61. Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Romanowska-Próchnicka K, Walczuk E, Kuca-Warnawin E, Kmiolek T, Stypinska B, Rzeszotarska E, Majewski D, Jagodzinski PP, Pawlik A. Th17/Treg-Related Transcriptional Factor Expression and Cytokine Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Front*

- Immunol. 2020 Dec 11;11:572858. doi: 10.3389/fimmu.2020.572858. PMID: 33362761; PMCID: PMC7759671.
62. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol.* 2013 Dec 15;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24275598; PMCID: PMC3953875.
63. Jäger E, Murthy S, Schmidt C, Hahn M, Strobel S, Peters A, Stäubert C, Sungur P, Venus T, Geisler M, Radusheva V, Raps S, Rothe K, Scholz R, Jung S, Wagner S, Pierer M, Seifert O, Chang W, Estrela-Lopis I, Raulien N, Krohn K, Sträter N, Hoepfener S, Schöneberg T, Rossol M, Wagner U. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2020 Aug 25;11(1):4243. doi: 10.1038/s41467-020-17749-6. PMID: 32843625; PMCID: PMC7447633.
64. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic N, Djonov V, Volarevic V. The role of Interleukin 1 receptor antagonist in mesenchymal stem cell-based tissue repair and regeneration. *Biofactors.* 2020 Mar;46(2):263-275. doi: 10.1002/biof.1587. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755595.
65. Akash MS, Rehman K, Chen S. IL-1Ra and its delivery strategies: inserting the association in perspective. *Pharm Res.* 2013 Nov;30(11):2951-66. doi: 10.1007/s11095-013-1118-0. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23794040.
66. Hu J, Li H, Chi G, Yang Z, Zhao Y, Liu W, Zhang C. IL-1RA gene-transfected bone marrow-derived mesenchymal stem cells in APA microcapsules could alleviate rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jan 15;8(1):706-13. PMID: 25785047; PMCID: PMC4358502.
67. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, Donlin LT, Henderson LA, Wei K, Mizoguchi F, Teslovich NC, Weinblatt ME, Massarotti EM, Coblyn JS, Helfgott SM, Lee YC, Todd DJ, Bykerk VP, Goodman SM, Pernis AB, Ivashkiv LB, Karlson EW, Nigrovic PA, Filer A, Buckley CD, Lederer JA, Raychaudhuri S, Brenner MB. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature.* 2017 Feb 1;542(7639):110-114. doi: 10.1038/nature20810. PMID: 28150777; PMCID: PMC5349321.
68. Tardito S, Martinelli G, Soldano S, Paolino S, Pacini G, Patane M, Alessandri E, Smith V, Cutolo M. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2019 Nov;18(11):102397. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102397. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520798.
69. Wu R, Li N, Zhao X, Ding T, Xue H, Gao C, Li X, Wang C. Low-dose Interleukin-2: Biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102645. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102645. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32801037.
70. Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, Kalergis AM. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology.* 2018 Jun;154(2):186-195. doi: 10.1111/imm.12910. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29455468; PMCID: PMC5980179.

71. Bahlas S, Damiati L, Dandachi N, Sait H, Alsefri M, Pushparaj PN. Rapid immunoprofiling of cytokines, chemokines and growth factors in patients with active rheumatoid arthritis using Luminex Multiple Analyte Profiling technology for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jan-Feb;37(1):112-119. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29998825.
72. Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis. *Cells*. 2021 Nov 3;10(11):3000. doi: 10.3390/cells10113000. PMID: 34831223; PMCID: PMC8616130.
73. Siloși I, Boldeanu MV, Cojocaru M, Biciușcă V, Pădureanu V, Bogdan M, Badea RG, Avramescu C, Petrescu IO, Petrescu F, Siloși CA. 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. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27579330; PMCID: PMC4989068.
74. Azizieh FY, Al Jarallah K, Shehab D, Gupta R, Dingle K, Raghupathy R. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Oct;37(10):1727-1734. doi: 10.1007/s00296-017-3774-6. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28726020.
75. Mondal S, Kundu M, Jana M, Roy A, Rangasamy SB, Modi KK, Wallace J, Albalawi YA, Balabanov R, Pahan K. IL-12 p40 monomer is different from other IL-12 family members to selectively inhibit IL-12R β 1 internalization and suppress EAE. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 1;117(35):21557-21567. doi: 10.1073/pnas.2000653117. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32817415; PMCID: PMC7474649.
76. Paradowska-Gorycka A, Sowinska A, Stypińska B, Haladyj E, Pawlik A, Romanowska-Próchnicka K, Olesinska M. IL-12B Gene Polymorphisms and IL-12 p70 Serum Levels Among Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Immunol*. 2017 Feb;85(2):147-154. doi: 10.1111/sji.12514. PMID: 27896842.
77. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu Rev Immunol*. 2021 Apr 26;39:51-76. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428453.
78. Deng C, Peng N, Tang Y, Yu N, Wang C, Cai X, Zhang L, Hu D, Ciccia F, Lu L. Roles of IL-25 in Type 2 Inflammation and Autoimmune Pathogenesis. *Front Immunol*. 2021 May 28;12:691559. doi: 10.3389/fimmu.2021.691559. PMID: 34122457; PMCID: PMC8194343.
79. Su X, Huang Q, Chen J, Wang M, Pan H, Wang R, Zhou H, Zhou Z, Liu J, Yang F, Li T, Liu L. Calycosin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines via the activation of p62/Nrf2-linked heme oxygenase 1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(Pt A):695-704. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.031. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27678042.
80. Lavocat F, Ndong-Thiam N, Miossec P. Interleukin-25 Produced by Synoviocytes Has Anti-inflammatory Effects by Acting As a Receptor Antagonist for Interleukin-17A Function. *Front Immunol*. 2017 May 31;8:647. doi: 10.3389/fimmu.2017.00647. PMID: 28620392; PMCID: PMC5449741.
81. Min HK, Won JY, Kim BM, Lee KA, Lee SJ, Lee SH, Kim HR, Kim KW. Interleukin (IL)-25 suppresses IL-22-induced osteoclastogenesis in rheumatoid

- arthritis via STAT3 and p38 MAPK/I κ B α pathway. *Arthritis Res Ther.* 2020 Sep 23;22(1):222. doi: 10.1186/s13075-020-02315-8. PMID: 32972460; PMCID: PMC7517649.
82. Rana AK, Li Y, Dang Q, Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2018 Dec;65:348-359. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.016. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30366278.
 83. An Q, Yan W, Zhao Y, Yu K. Enhanced neutrophil autophagy and increased concentrations of IL-6, IL-8, IL-10 and MCP-1 in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2018 Dec;65:119-128. doi: 10.1016/j.intimp.2018.09.011. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30312880.
 84. Yoon CH, Chung SJ, Lee SW, Park YB, Lee SK, Park MC. Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Joint Bone Spine.* 2013 May;80(3):274-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.010. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23058179.
 85. Subbarayan MS, Joly-Amado A, Bickford PC, Nash KR. CX3CL1/CX3CR1 signaling targets for the treatment of neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther.* 2022 Mar;231:107989. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107989. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34492237.
 86. Camacho-Hernández NP, Peña-Ortega F. Fractalkine/CX3CR1-Dependent Modulation of Synaptic and Network Plasticity in Health and Disease. *Neural Plast.* 2023 Jan 4;2023:4637073. doi: 10.1155/2023/4637073. PMID: 36644710; PMCID: PMC9833910.
 87. Kindstedt E, Holm CK, Sulniute R, Martinez-Carrasco I, Lundmark R, Lundberg P. CCL11, a novel mediator of inflammatory bone resorption. *Sci Rep.* 2017 Jul 13;7(1):5334. doi: 10.1038/s41598-017-05654-w. PMID: 28706221; PMCID: PMC5509729.
 88. Zhebrun DA, Totolyan AA, Maslyanskii AL, Titov AG, Patrukhin AP, Kostareva AA, Gol'tseva IS. Synthesis of some CC chemokines and their receptors in the synovium in rheumatoid arthritis. *Bull Exp Biol Med.* 2014 Dec;158(2):192-6. doi: 10.1007/s10517-014-2720-9. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25430645.
 89. Nocturne G, Seror R, Fogel O, Belkhir R, Boudaoud S, Saraux A, Larroche C, Le Guern V, Gottenberg JE, Mariette X. CXCL13 and CCL11 Serum Levels and Lymphoma and Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec;67(12):3226-33. doi: 10.1002/art.39315. PMID: 26359802.
 90. Wakabayashi K, Isozaki T, Tsubokura Y, Fukuse S, Kasama T. Eotaxin-1/CCL11 is involved in cell migration in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021 Apr 12;11(1):7937. doi: 10.1038/s41598-021-87199-7. PMID: 33846499; PMCID: PMC8041786.
 91. Larose H, Shami AN, Abbott H, Manske G, Lei L, Hammoud SS. Gametogenesis: A journey from inception to conception. *Curr Top Dev Biol.* 2019;132:257-310. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.006. Epub 2019 Jan 8. PMID:

- 30797511; PMCID: PMC7133493.
92. Wang CH, Yao H, Chen LN, Jia JF, Wang L, Dai JY, Zheng ZH, Chen ZN, Zhu P. CD147 induces angiogenesis through a vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible transcription factor 1 α -mediated pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1818-27. doi: 10.1002/art.34341. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22170561.
93. Park JS, Kim D, Hong HS. Priming with a Combination of FGF2 and HGF Restores the Impaired Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells. *Cells.* 2022 Jun 27;11(13):2042. doi: 10.3390/cells11132042. PMID: 35805126; PMCID: PMC9265418.
94. Wang L, Bo L, Yan T, Zhang H, Zhou G, Liu R. EGF rs11568835 G/A polymorphism is associated with increased risk of rheumatoid arthritis. *Biomarkers.* 2014 Nov;19(7):563-6. doi: 10.3109/1354750X.2014.946450. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25089940.
95. Achudhan D, Liu SC, Lin YY, Lee HP, Wang SW, Huang WC, Wu YC, Kuo YH, Tang CH. Antcin K inhibits VEGF-dependent angiogenesis in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Food Biochem.* 2022 Jan;46(1):e14022. doi: 10.1111/jfbc.14022. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34841538.
96. Gong Y, Yu Z, Wang Y, Xiong Y, Zhou Y, Liao CX, Li Y, Luo Y, Bai Y, Chen B, Tang Y, Wu P. Effect of Moxibustion on HIF-1 α and VEGF Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Pain Res Manag.* 2019 Nov 27;2019:4705247. doi: 10.1155/2019/4705247. PMID: 31885755; PMCID: PMC6900949.
97. Chen Z, Wang H, Xia Y, Yan F, Lu Y. Therapeutic Potential of Mesenchymal Cell-Derived miRNA-150-5p-Expressing Exosomes in Rheumatoid Arthritis Mediated by the Modulation of MMP14 and VEGF. *J Immunol.* 2018 Oct 15;201(8):2472-2482. doi: 10.4049/jimmunol.1800304. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224512; PMCID: PMC6176104.
98. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, Duan S, Eiwegger T, Eljaszewicz A, Ferstl R, Frei R, Garbani M, Globinska A, Hess L, Huitema C, Kubo T, Komlosi Z, Konieczna P, Kovacs N, Kucuksezer UC, Meyer N, Morita H, Olzhausen J, O'Mahony L, Pezer M, Prati M, Rebane A, Rhyner C, Rinaldi A, Sokolowska M, Stanic B, Sugita K, Treis A, van de Veen W, Wanke K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Wirz OF, Zakzuk JS, Akdis CA. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct;138(4):984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27577879.
99. Хоцанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е. Иммуномаркеры ревматоидного артрита // Наука и здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019
100. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov;1843(11):2563-2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24892271.

101. Oba R, Isomura M, Igarashi A, Nagata K. Circulating CD3+HLA-DR+ Extracellular Vesicles as a Marker for Th1/Tc1-Type Immune Responses. *J Immunol Res.* 2019 May 8;2019:6720819. doi: 10.1155/2019/6720819. PMID: 31205958; PMCID: PMC6530242.
102. Carvalho H, Duarte C, Silva-Cardoso S, da Silva JA, Souto-Carneiro MM. CD8+ T cell profiles in patients with rheumatoid arthritis and their relationship to disease activity. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):363-71. doi: 10.1002/art.38941. PMID: 25370956.
103. Guan SZ, Yang YQ, Bai X, Wang Y, Feng KQ, Zhang HJ, Dong M, Yang HW, Li HQ. Serum 14-3-3 η Could Improve the Diagnostic Rate of Rheumatoid Arthritis and Correlates to Disease Activity. *Ann Clin Lab Sci.* 2019 Jan;49(1):57-62. PMID: 30814078.
104. Zeng T, Tan L. 14-3-3 η protein: a promising biomarker for rheumatoid arthritis. *Biomark Med.* 2018 Aug;12(8):917-925. doi: 10.2217/bmm-2017-0385. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30022679.
105. Zeng T, Tan L, Wu Y, Yu J. 14-3-3 η Protein in Rheumatoid Arthritis: Promising Diagnostic Marker and Independent Risk Factor for Osteoporosis. *Lab Med.* 2020 Sep 1;51(5):529-539. doi: 10.1093/labmed/lmaa001. PMID: 32080735.
106. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Aug;19(8):512-516. PMID: 28825772.
107. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, Aslani S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol.* 2019 Jul;234(7):10018-10031. doi: 10.1002/jcp.27860. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30536757.
108. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruysse-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969328.
109. Haegens LL, Huiskes VJB, Smale EM, Bekker CL, van den Bemt BJB. Drug-related problems reported by patients with rheumatic diseases: an observational study. *BMC Rheumatol.* 2023 Apr 18;7(1):7. doi: 10.1186/s41927-023-00326-x. PMID: 37069634; PMCID: PMC10111673.
110. Raaijmakers TK, van den Bijgaart RJE, Scheffer GJ, Ansems M, Adema GJ. NSAIDs affect dendritic cell cytokine production. *PLoS One.* 2022 Oct 13;17(10):e0275906. doi: 10.1371/journal.pone.0275906. PMID: 36227963;

PMCID: PMC9560552.

111. Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019 Nov-Dec;151-152:245-261. doi: 10.1016/j.addr.2019.02.004. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797955; PMCID: PMC6703983.
112. Karki R, Kanneganti TD. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends Immunol.* 2021 Aug;42(8):681-705. doi: 10.1016/j.it.2021.06.001. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34217595; PMCID: PMC9310545.
113. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 May;86(3):301-307. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30081197; PMCID: PMC6360124.
114. Cheng DH, Huang ZG. Therapeutic drug monitoring of disease-modifying antirheumatic drugs in circulating leukocytes in immune-mediated inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2023 May 9. doi: 10.1007/s10787-023-01243-8. Epub ahead of print. PMID: 37160525.
115. Tao J, Yang P, Gao M, Zhang F, Wu Y, Jiang Y, Ning Y, Li Z, Ai F. Reversing inflammatory microenvironment by a single intra-articular injection of multi-stimulus responsive lipogel to relieve rheumatoid arthritis and promote joint repair. *Mater Today Bio.* 2023 Mar 31;20:100622. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100622. PMID: 37056918; PMCID: PMC10085779.
116. McAllister MA, Moore SM, Bullock B, Christoforidis JB. Intraocular Methotrexate for the Treatment and Prevention of Proliferative Vitreoretinopathy: A Review. *J Vitreoretin Dis.* 2022 Dec 10;7(2):144-153. doi: 10.1177/24741264221135799. PMID: 37006665; PMCID: PMC10037751.
117. Katturajan R, S V, Rasool M, Evan Prince S. Molecular toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis treatment: A novel perspective and therapeutic implications. *Toxicology.* 2021 Sep;461:152909. doi: 10.1016/j.tox.2021.152909. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34453959.
118. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018 Oct 5;158:502-516. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30243154.
119. Huang H, Ran H, Liu X, Yu L, Qiu L, Lin Z, Ou C, Lu Y, Yang W, Liu W. Leflunomide ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating humoral and cellular immune responses. *Int Immunopharmacol.* 2021 Apr;93:107434. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107434. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33556668.
120. Gualberto Cardoso PR, Diniz Lopes Marques C, de Melo Vilar K, Dantas AT, Branco Pinto Duarte AL, Pitta IDR, Galdino da Rocha Pitta M, Barreto de Melo Rêgo MJ. Interleukin-18 in Brazilian Rheumatoid Arthritis Patients: Can Leflunomide Reduce It? *Autoimmune Dis.* 2021 May 10;2021:6672987. doi: 10.1155/2021/6672987. PMID: 34055402; PMCID: PMC8131162.
121. Li H, Wang Y, Zhou Z, Tian F, Yang H, Yan J. Combination of

- leflunomide and benazepril reduces renal injury of diabetic nephropathy rats and inhibits high-glucose induced cell apoptosis through regulation of NF- κ B, TGF- β and TRPC6. *Ren Fail.* 2019 Nov;41(1):899-906. doi: 10.1080/0886022X.2019.1665547. PMID: 31552773; PMCID: PMC6764370.
122. Chen F, Wang Y, Wang L, Du H, He S. Combination of Methotrexate and Leflunomide Is Efficient and Safe for 60 Patients with Rheumatoid Arthritis. *Comput Math Methods Med.* 2022 Oct 3;2022:6829358. doi: 10.1155/2022/6829358. PMID: 36226244; PMCID: PMC9550494.
 123. Urbaniak B, Plewa S, Klupczynska A, Sikorska D, Samborski W, Kokot ZJ. Serum free amino acid levels in rheumatoid arthritis according to therapy and physical disability. *Cytokine.* 2019 Jan;113:332-339. doi: 10.1016/j.cyto.2018.10.002. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30337216.
 124. Rani R, Raina N, Sharma A, Kumar P, Tulli HS, Gupta M. Advancement in nanotechnology for treatment of rheumatoid arthritis: scope and potential applications. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023 May 11. doi: 10.1007/s00210-023-02514-5. Epub ahead of print. PMID: 37166463.
 125. Zavvar M, Assadiasl S, Soleimanifar N, Pakdel FD, Abdolmohammadi K, Fatahi Y, Abdolmaleki M, Baghdadi H, Tayebi L, Nicknam MH. Gene therapy in rheumatoid arthritis: Strategies to select therapeutic genes. *J Cell Physiol.* 2019 Aug;234(10):16913-16924. doi: 10.1002/jcp.28392. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30809802.
 126. Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years. *Lupus.* 2021 Mar;30(3):371-377. doi: 10.1177/0961203320982668. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33459161.
 127. Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Apr;15(4):383-389. doi: 10.1080/1744666X.2019.1562905. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30580638.
 128. Aliyeva N, Demir E, Akgul SU, Temurhan S, Ucar AR, Dirim AB, Bayraktar A, Catikkas NM, Erol A, Caliskan Y, Yazici H, Yelken B, Savran FO, Turkmen A. Effects of Rituximab on Atherosclerotic Biomarkers in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1118-1120. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.106. Epub 2019 Feb 8. PMID: 31101184.
 129. Hamouda L, Miliani M, Hadjidj Z, Messali R, Aribi M. Rituximab Treatment Modulates the Release of Hydrogen Peroxide and the Production of Proinflammatory Cytokines by Monocyte at the Onset of Type 1 Diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(5):643-655. doi: 10.2174/1871530319666190215153213. PMID: 31322069.
 130. Navrátilová A, Andrés Cerezo L, Hulejová H, Bečvář V, Tomčík M, Komarc M, Veigl D, Tegzová D, Závada J, Olejárová M, Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L. IL-40: A New B Cell-Associated Cytokine Up-Regulated in Rheumatoid Arthritis Decreases Following the Rituximab Therapy and Correlates With Disease Activity, Autoantibodies, and NETosis. *Front Immunol.* 2021 Oct 21;12:745523. doi: 10.3389/fimmu.2021.745523. PMID: 34745117; PMCID: PMC8566875.

131. Mozas P, Rivas-Delgado A, Rivero A, Dlouhy I, Nadeu F, Balagué O, González-Farré B, Baumann T, Giné E, Delgado J, Villamor N, Campo E, Pérez-Galán P, Filella X, Magnano L, López-Guillermo A. High serum levels of IL-2R, IL-6, and TNF- α are associated with higher tumor burden and poorer outcome of follicular lymphoma patients in the rituximab era. *Leuk Res.* 2020 Jul;94:106371. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106371. Epub 2020 May 19. PMID: 32473488.
132. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, Samsonov MY, Fleischmann RM; CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Aug 25;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302. PMID: 36001712.
133. Heljo P, Ahmadi M, Schack MMH, Cunningham R, Manin A, Nielsen PF, Tian X, Fogg M, Bunce C, Baunsgaard D, Jiskoot W. Impact of Stress on the Immunogenic Potential of Adalimumab. *J Pharm Sci.* 2023 Apr;112(4):1000-1010. doi: 10.1016/j.xphs.2022.12.027. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36642375.
134. Hoovestol R.A., Mikuls T.R.. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk // *Curr Rheumatol Rep.* – 2011. – Vol. 13, №5. – P. 431-439.
135. Pedersen M., Jacobsen S., Klarlund M., Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, №6. – P. 1069-1074.
136. Izadi Z., Li J., Evans M., Hammam N. et al. Socioeconomic Disparities in Functional Status in a National Sample of Patients With Rheumatoid Arthritis // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4, №8. – P. e2119400-1-e2119400-17.
137. Исильбаева А.А. Диссертация на соискание степени доктора философии PhD «Клинические особенности течения и состояние микробиоценоза у пациенток с ревматоидным артритом», УДК 616.72-002.77:579.61:616-078, Республика Казахстан, Астана 2022.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Авторское свидетельство

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН



СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 32855 от «21» февраля 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
**ХОЩАНОВ ЕРЖАН ЕРЛАНОВИЧ, ЧУЛЕНБАЕВА ЛАУРА ЕРБОЛАТОВНА, МЕЙРАМОВА ӘСЕЛ
МЕРЕКЕҚЫЗЫ, ИСИЛЬБАЕВА АРГУЛЬ АСЕТОВНА, ИБРАЕВА АЙГЕРИМ КАЛДЫБЕКОВНА**

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **«ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ»**

Дата создания объекта: **10.01.2023**



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Выписка из протокола заседания Локальной этической комиссии ЧУ «National Laboratory Astana»



г. Астана, ул. Кабанбай батыра, 53
тел: (7172) 70-93-44

**Выписка из
ПРОТОКОЛА №03-2019**
заседания Локальной этической комиссии
ЧУ «National Laboratory Astana» от 05.08.2019

Место проведения: г. Астана, ул. Кабанбай батыра, 53, блок S1, конференц-зал
Дата проведения: 05.08.2019

Председатель: Ермекбаева Б.А.
Секретарь: Кайырлыкызы А.

Присутствовали члены Комиссии: Ермекбаева Б.А., Акильжанова А.Р., Гуляев А.Е., Берикханова К.Е., Кушугулова А.Р., Кайырлыкызы А.

Отсутствовали члены Комиссии по уважительной причине: Нурмагамбетова Б.К., Жакупов А.Т.

Присутствовали: Умбаев Б.А., Каиров У.Е., Кожаметов С.С., Косумов А.К., Ережепов Д.А., Жужжасарова А.А., Турдалина Б.Р., Сергазы Ш.Д., Сыпабекова М., Мейрамова А.М.

Повестка дня:

1. Рассмотрение и обсуждение заявок для участия на конкурсе молодых ученых МОН РК на 2020-2022
Заявитель: главный исследователь Мейрамова А.М.
Планируемые сроки проведения исследования: 2020- 2022гг.

Слушали:

1. Доклад главного исследователя Мейрамовой А.М. на тему «Определение микробиомных и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в казахстанской популяции»

Члены Комиссии обсудили протокол исследования, получили ответы на заданные вопросы. Проведено открытое голосование. В голосовании принимали участие 6 из 8 членов Комиссии. Результаты голосования: «за одобрение» - 6 человек, «против одобрения» - 0 человек, воздержались – 0 человек.

Решение:

1. Одобрить протокол исследования с вовлечением людей добровольцев, как соответствующий требованиям биоэтики, предъявляемым к научно-исследовательским работам с рекомендацией к дальнейшей работе.

Председатель Локальной этической комиссии

Б. Ермекбаева Б. Ермекбаева

Секретарь Локальной этической комиссии

А. Кайырлыкызы А. Кайырлыкызы



ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Решение Локального Биоэтического комитета НАО «Медицинский университет Астана»



«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КеАҚ Локальды Биоэтикалық комитет

Решение ЛКБ НАО МУА

Заседание № 15

Дата (Д/М/Г) 21.10.21 г.

Название протокола: Клинико-иммунологические особенности течения ревматоидного артрита у женщин					
Основной исследователь:		Хощанов Е. Руководитель: Айнабекова Б.А.			
Институт:		НАО «Медицинский университет Астана»,			
Рассмотренные элементы			v Приложены		Не приложены
Повторное рассмотрение да нет v			Дата предыдущего рассмотрения:		
Решение:		Разрешено (Р) v Разрешено с рекомендациями (Рек) Повторная заявка (ПЗ) Не разрешено (НР)			
№.	Голосование членов ЛЭК	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1	Тажибаева Дамира Сабировна	v			
2	Хамчиев Курейш Мавлович	v			
3	Аканов Амангали Балтабекович	v			
4	Базарова Анна Викентьевна	v			
5	Дербисалина Гульмира Ажмадиновна	v			
6	Латыпова Наталья Александровна	v			
7	Жусупова Гульнара Даригеровна	v			

Примечание: Р - Разрешено; Рек – Разрешено с рекомендациями; ПЗ – Повторная заявка; НР – Не разрешено

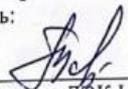
Обсуждение:

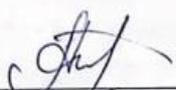
Были рассмотрены документы исследования на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального Биоэтического комитета. При анализе документов члены ЛЭК пришли к выводу, что дизайн данного исследования не требует вмешательства, является наблюдательным.

Принятое решение:

Одобрить и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению исследования с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования.

Подпись:

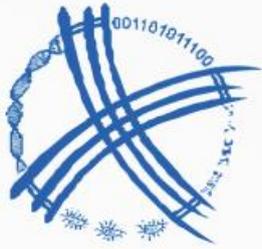

Председатель ЛЭК НАО МУА
Д.м.н., проф. Тажибаева Д.С.


Секретарь ЛЭК НАО МУА
MD, MSh Бекбергенова Ж.Б.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Сертификаты об участии в международных конференциях

«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» коммерциялық емес акционерлік қоғам		Некоммерческое акционерное общество «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»
<hr/>		
№: 010-224		
СЕРТИФИКАТ		
Хощанов Е.Е. участвовал(а) в конференции молодых ученых Медицинская наука, образование, практика: проблемы и пути решения с 11.04.2022 г. по 12.04.2022 г.		
Ректор НАО «Медицинский университет Астана» Надыров Камалжан Талгатович		
Дата Выдачи: 15.04.2022 г.		



NAZARBAYEV
UNIVERSITY
NATIONAL
LABORATORY ASTANA



ISTC
MHTU

CERTIFICATE

This is to certify that

YERZHAN KHOCHSHANOV

has presented POSTER entitled

“Levels of immunomarkers of Rheumatoid arthritis in Kazakhstan population”

by **Yerzhan Khochshanov, Bayan Ainabekova, Almagul Kushugulova, Argul Issilbayeva, Assel**

Meiramova, Laura Chulembayeva

at the International Conference of Center for Life Sciences

“MODERN PERSPECTIVES FOR BIOMEDICAL SCIENCES”

in Astana, Kazakhstan on October 20-21, 2022.

Dos Sarbassov

General Director of National Laboratory Astana,
Nazarbayev University



INTERNAUKA
**CERTIFICATE
OF PARTICIPATION**

XLIV International Multidisciplinary Conference
"Recent Scientific Investigation"

This is to certify the participation
in the conference and the publication of the article
in the corresponding proceedings

Khochshanov Yerzhan

LEVELS OF THE INTERLEUKINE 17 CYTOKINES FAMILY IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Director General
Publishing House "Internauka"



O. Shulzhenko



08.05.2023
Shawnee, USA

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ)

RA|_|_|_|

ОПРОСНИК ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Фамилия И.О. _____ Дата _____

В этом разделе мы хотим выяснить, как Ваше заболевание сказывается на Вашей способности выполнять повседневные действия. Вы можете прокомментировать свои ответы на обратной стороне этого листа.

Пожалуйста, отметьте крестиком тот ответ, который наиболее точно отражает Вашу способность выполнять повседневные действия ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ:

Без ВСЯКОГО НЕКОТОРЫМ С НЕ В
труда трудом трудом состоянии
делать этого

ОДЕВАНИЕ И УХОД ЗА СОБОЙ

Вы были в состоянии:

- Одеться, в том числе зашнуровать ботинки и застегнуть пуговицы? _____
- Вымыть себе голову? _____

ВСТАВАНИЕ

Вы были в состоянии:

- Встать с обычного стула (без подлокотников)? _____
- Лечь в кровать и встать с кровати? _____

ПРИЕМ ПИЩИ

Вы были в состоянии:

- Нарезать мясо на куски? _____
- Поднести ко рту полную чашку или стакан? _____
- Вскрыть картонную упаковку молока или кефира? _____

ХОДЬБА

Вы были в состоянии:

- Ходить по ровной местности вне дома? _____
- Подняться по лестнице на 5 ступенек? _____

Пожалуйста, отметьте, используете ли Вы обычно какие-либо из указанных **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ** для выполнения перечисленных выше действий (поставьте крестик):

- | | |
|--------------------------|--|
| _____ Палка | _____ Приспособления для одевания (для застегивания пуговиц или молний, рожок для обуви с длинной ручкой и т.п.) |
| _____ Ходунок | _____ Специальная кухонная утварь (с толстыми ручками) |
| _____ Костыли | _____ Специальный стул |
| _____ Инвалидная коляска | _____ Другие (Укажите, какие: _____) |

Пожалуйста, отметьте, требуется ли Вам обычно **ПОСТОРОННЯЯ ПОМОЩЬ** для выполнения перечисленных выше действий (поставьте крестик):

- | | |
|--------------------------------|------------------|
| _____ Одевание и уход за собой | _____ Прием пищи |
| _____ Вставание | _____ Ходьба |

PATKEY# _____
 QUESTDAT _____

HAQADMIN _____

QUESTYPE _____

PMSVIS _____

RASTUDY _____

QUESTNUM _____

DRESSNEW _____

RISENEW _____

EATNEW _____

WALKNEW _____

DRSGASST _____

RISEASST _____

EATASST _____

WALKASST _____

RA|_|_|

Пожалуйста, отметьте крестиком тот ответ, который наиболее точно отражает Вашу способность выполнять повседневные действия ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ:

	Без ВСЯКОГО труда	С НЕКОТОРЫМ трудом	С БОЛЬШИМ трудом	НЕ В СОСТОЯНИИ делать этого	
ЛИЧНАЯ ГИГИЕНА					
Вы были в состоянии:					
- Полностью вымыться и вытереться?	_____	_____	_____	_____	
- Принять ванну?	_____	_____	_____	_____	
- Сесть на унитаз и встать с унитаза?	_____	_____	_____	_____	HYGNNEW_____
ДОСТАВАНИЕ ПРЕДМЕТОВ					
Вы были в состоянии:					
- Достать с высоты чуть выше Вашей головы и опустить вниз предмет весом 2 кг (например, пакет с мукой)?	_____	_____	_____	_____	
- Нагнуться, чтобы поднять одежду с пола?	_____	_____	_____	_____	REACHNEW_____
ХВАТАТЕЛЬНЫЕ ДВИЖЕНИЯ					
Вы были в состоянии:					
- Открыть двери автомобиля?	_____	_____	_____	_____	
- Открыть банку с завинчивающейся крышкой, которую раньше уже открывали?	_____	_____	_____	_____	
- Открыть и закрыть водопроводный кран?	_____	_____	_____	_____	GRIPNEW_____
ДРУГИЕ ДЕЙСТВИЯ					
Вы были в состоянии:					
- Ходить по делам и за покупками?	_____	_____	_____	_____	
- Сесть в автомобиль и выйти из автомобиля?	_____	_____	_____	_____	
- Выполнять такую работу как, например, пылесосить или огородничать?	_____	_____	_____	_____	ACTIVNEW_____
<p>Пожалуйста, отметьте, используете ли Вы обычно какие-либо из указанных ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ИЛИ ПРИСПОСОБЛЕНИЙ для выполнения перечисленных выше действий (поставьте крестик):</p>					
_____ Возвышенное сидение унитаза	_____ Поручень для ванны				
_____ Сиденье для ванны	_____ Приспособления с длинной ручкой для доставания предметов				
_____ Открывашка для банок (ранее открывавшихся)	_____ Приспособления с длинной ручкой для умывания				
	_____ Другие (Укажите, какие: _____)				
<p>Пожалуйста, отметьте, требуется ли Вам обычно ПОСТОРОННЯЯ ПОМОЩЬ для выполнения перечисленных выше действий (поставьте крестик):</p>					
_____ Личная гигиена	_____ Хватание и открывание предметов				
_____ Доставка предметов	_____ Хождение по делам и работа по дому				
Мы хотим также узнать, испытываете ли Вы боли в связи с Вашим заболеванием.					
<p>Насколько сильные боли, в связи с Вашим заболеванием, были у Вас ЗА ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ:</p>					
ПОСТАВЬТЕ <u>ВЕРТИКАЛЬНУЮ</u> ОТМЕТКУ (), СООТВЕТСТВУЮЩУЮ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛЕЙ, НА ЭТОЙ ЛИНИИ					
<p>НЕТ БОЛЕЙ 0</p>	<p>_____</p>				<p>СИЛЬНЫЕ БОЛИ 100</p>
					PAINSCAL_____

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

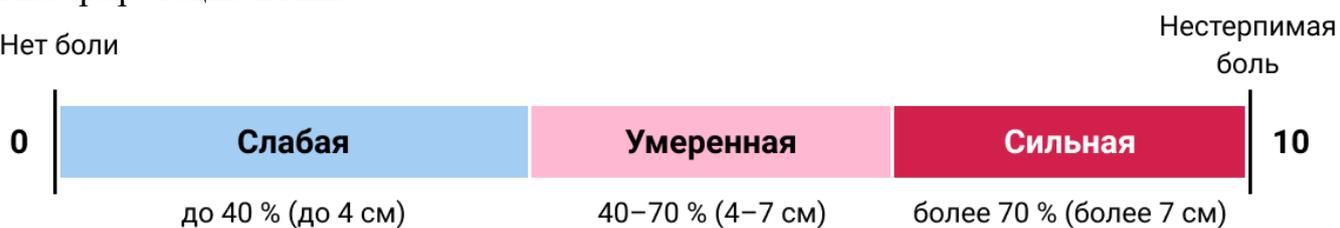
Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ)

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)



Интерпретация ВАШ:

Нет боли



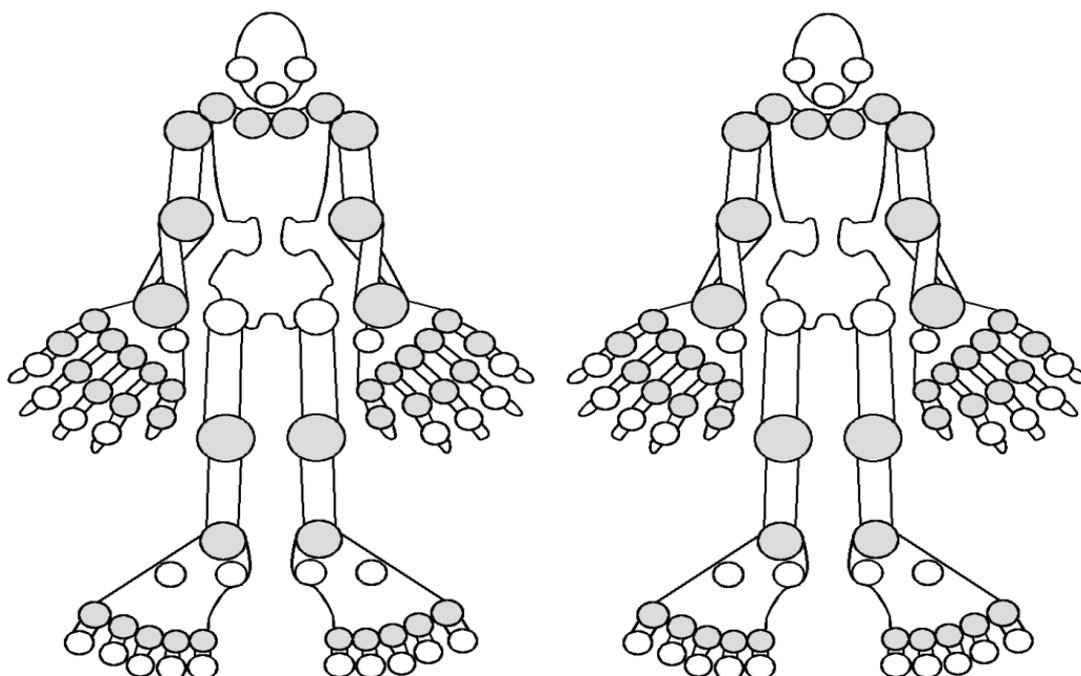
ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Индекс активности заболевания DAS-28

Индекс активности заболевания DAS-28 при ревматоидном артрите

Указать припухшие суставы

Указать болезненные суставы



Расчёт индекса активности заболевания DAS-28 произвести при помощи онлайн калькулятора: <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/RheumatoidArthritisDAS28-ru.htm>

Интерпретация DAS28

DAS28 < 2,6: Ремиссия
DAS28 >= 2,6 И <= 3,2: Низкая активность заболевания
DAS28 > 3,2 И <= 5,1: Умеренная активность заболевания
DAS28 > 5,1: Высокая активность заболевания