

**ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ПАТОГЕНЕЗ,  
ДИАГНОСТИКА И РОЛЬ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ  
(ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)**

**Анварходжаева Ширинхон Гайбулла кизи** - Ташкентская медицинская академия, кафедра пропедевтики внутренних болезней №2, соискатель степени PhD, Ташкент, Узбекистан

**Эшмурзаева Аида Абдуганиевна** - Ташкентская медицинская академия, кафедра пропедевтики внутренних болезней №2, доцент, доктор медицинских наук, Ташкент, Узбекистан

**Аннотация.** Ревматоидный артрит характеризуется хроническим синовиальным воспалением, обусловленным стойким цитокиновым дисбалансом. Повышенные уровни IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17 и IFN- $\gamma$  коррелируют с клинической активностью (DAS28, CDAI), степенью поражения суставов и уровнем СРБ. IL-6 связан с анемией, гиперкоагуляцией и системным васкулитом, а TNF- $\alpha$  — с разрушением хрящевой ткани. IL-17 способствует ангиогенезу и воспалительной активности. На фоне базисной терапии отмечается снижение концентраций ключевых цитокинов и достижение ремиссии. Применение ингибиторов IL-6 и TNF- $\alpha$  позволяет контролировать активность заболевания на ранних этапах. Цитокиновый анализ используется для диагностики, прогноза течения РА и оценки эффективности терапии. Цель статьи — охарактеризовать значение цитокинового статуса при различных вариантах лечения РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, цитокиновый профиль, иммунопатогенез, DAS28, биологическая терапия, тоцилизумаб, метотрексат, серонегативный РА, воспалительный маркер.

**Abstract.** Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by chronic synovial inflammation due to a persistent cytokine imbalance. Elevated levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, and IFN- $\gamma$  correlate with disease activity (DAS28, CDAI), joint damage, and CRP levels. IL-6 is associated with anemia, hypercoagulation, and systemic vasculitis, while TNF- $\alpha$  contributes to cartilage destruction. IL-17 promotes angiogenesis and inflammatory activity. Basic therapy leads to decreased cytokine levels and clinical remission. The use of IL-6 and TNF- $\alpha$  inhibitors helps control disease activity in the early stages. Cytokine analysis is used for diagnosis, prognosis, and assessment of therapeutic efficacy in RA. The aim of the article is to characterize the role of cytokine status in different treatment strategies for RA.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, cytokine profile, immunopathogenesis, DAS28, biological therapy, tocilizumab, methotrexate, seronegative RA, inflammatory marker

**Annotatsiya.** *Revmatoid artrit (RA) surunkali sinovial yallig'lanish va barqaror sitokin nomutanosibli bilan tavsiflanadi. IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17 va IFN- $\gamma$  darajalari kasallik faolligi (DAS28, CDAI), bo'g'im zararlanishi va S-reaktiv oqsil (SRB) bilan bog'liq. IL-6 surunkali yallig'lanish anemiyasi, gipergokoagulyatsiya va vaskulit bilan, TNF- $\alpha$  esa xaftaga to'qimalarining yemirilishi bilan bog'liq. IL-17 angiogenez va yallig'lanish jarayonini kuchaytiradi. Asosiy terapiya fonida sitokin darajalari kamayadi va klinik remissiyaga erishiladi. IL-6 va TNF- $\alpha$  ingibitorlari erta bosqichda kasallik faolligini nazorat qilishga yordam beradi. Sitokin tahlili RA tashhisi, prognozi va davolash samaradorligini baholashda qo'llaniladi. Maqolaning maqsadi — RA davolashning turli usullarida sitokin holatining ahamiyatini yoritishdir.*

**Kalit so'zlar:** *revmatoyid artrit, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, sitokin profili, immunopatogenez, DAS28, biologik terapiya, tocilizumab, metotreksat, seronegativ RA, yallig'lanish marker.*

**Введение.** *Ревматоидный артрит (РА) характеризуется выраженной медиаторной активностью с доминирующей ролью провоспалительных цитокинов. В 83–92% клинических случаев определяется стойкое повышение уровней TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17A, IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$ . Цитокины индуцируют гиперплазию синовиальных фибробластов, экспрессию VEGF, неоваскуляризацию, остеокластогенез и локальное разрушение хряща. Уровень IL-6 напрямую коррелирует с активностью DAS28 ( $r=0.74$ ), концентрацией СРБ и тяжестью анемии воспаления [2].*

*TNF- $\alpha$  активизирует сигнальные пути NF- $\kappa$ B и AP-1, индуцирует IL-1 $\beta$  и IL-8, нарушает барьерные функции эндотелия, усиливает экспрессию адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1 и E-selectin. IL-17A стимулирует продукцию MMP-3, IL-23 и CXCL1, усиливая нейтрофильную инфильтрацию и хронизацию воспаления в синовиальной оболочке.*

*Терапия метотрексатом и лефлуномидом снижает концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  в плазме на 30–55% в течение 12 недель у 65–70% пациентов [4]. Ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб) приводят к снижению DAS28  $\geq 1,2$  у 75% пациентов к 24-й неделе терапии, при параллельном снижении IL-6 до референсных значений [6]. Повышенные уровни IFN- $\gamma$  и IL-17 в базовой точке ассоциированы с рефрактерным течением и необходимостью ранней инициации биологической терапии [10].*

*В серонегативных формах РА уровень IL-6 сохраняет диагностическую чувствительность до 82%, что превышает аналогичные значения для RF (56%) и АСРА (68%). Это особенно актуально в популяциях с преобладанием атипичных форм течения [2].*

Накопленные данные обосновывают необходимость количественной оценки цитокинового профиля не только в рамках научных исследований, но и как обязательный элемент мониторинга терапии в повседневной клинической практике.

**Материалы и методы.** Обзорная статья составлена на основе анализа 50 источников, опубликованных в период с 2004 по 2024 год, преимущественно в рецензируемых специализированных изданиях по ревматологии, клинической иммунологии и лабораторной диагностике. Включены работы, в которых количественно определялись уровни IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-1 $\beta$ , IL-10 и IFN- $\gamma$  у пациентов с верифицированным диагнозом ревматоидного артрита, установленным согласно критериям ACR/EULAR 2010.

Отбор публикаций осуществлялся по критерию наличия четко описанной дизайн-схемы, численности выборки не менее 40 пациентов, наличия контрольных групп, данных о динамике цитокинового профиля на фоне терапии и статистической значимости изменений ( $p < 0.05$ ). Учитывались исследования с применением методов твердофазного ИФА (ELISA), мультимплексного анализа (Luminex xMAP), хемилюминесцентной иммунохемии, протеомного секвенирования и цитофлуориметрии.

В анализ были включены данные клинических испытаний II и III фазы, где отслеживалась динамика цитокинов в течение 12–52 недель терапии метотрексатом, лефлуномидом, тоцилизумабом, адалимумабом и этанерцептом. Параллельно сопоставлялись значения IL-6 и TNF- $\alpha$  с индексами DAS28, уровнями СРБ, СОЭ, титрами АСРА и RF, а также с рентгенологическими шкалами Sharp/van der Heijde.

Особое внимание уделено публикациям, в которых анализировались различия цитокинового профиля между серопозитивными и серонегативными формами РА, а также зависимость концентрации IL-17 и IFN- $\gamma$  от выраженности системных проявлений (васкулит, анемия, остеопения, амилоидоз). Включены региональные исследования (Узбекистан, Таджикистан, Казахстан), подтверждающие географическую вариабельность цитокинового ответа.

Использована структурная модель анализа, включающая стратификацию по типу терапии, длительности заболевания, иммунологическому статусу и функциональному классу. Литературные данные обрабатывались с применением метода целенаправленного синтеза (targeted synthesis) без привнесения оценочных суждений, с фокусом на количественные параметры и терапевтическую релевантность.

**Обзор литературных источников.** Цитокиновый дисбаланс при ревматоидном артрите (РА) представлен устойчивым преобладанием провоспалительных медиаторов, определяющих клиническую активность и степень поражения суставов и внесуставных тканей. Повышенные уровни IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-17 регистрируются у 78–94% пациентов с активным течением РА и ассоциированы с выраженной синовиальной гиперплазией, эрозивными изменениями и анемией хронического воспаления. IL-6 активно индуцирует продукцию СРБ, модулирует пролиферацию остеокластов через RANKL и усиливает тромбоцитоз [1].

TNF- $\alpha$  является первичным индуктором IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF и CXCL8, активировывает каспазный каскад в хондроцитах, усиливает экспрессию ICAM-1 и VEGF-A в синовиальной оболочке. Его ключевая роль в инициации и поддержании воспаления обоснована результатами клинических исследований с использованием ингибиторов TNF- $\alpha$ , в частности адалимумаба и этанерцепта, где наблюдалось достоверное снижение DAS28  $\geq 1,2$  на 24-й неделе у 70–76% пациентов [3].

IL-17A синтезируется Th17-клетками, повышает экспрессию MMP-1 и MMP-3, стимулирует ангиогенез, способствует резорбции костной ткани и формирует рефрактерный иммунный ответ, устойчивый к стандартной терапии. Корреляция IL-17 с прогрессированием рентгенологического поражения и неэффективностью монотерапии метотрексатом. Повышенные уровни IL-17 зафиксированы в серонегативных формах РА, где традиционные маркеры (RF, АСРА) отсутствуют или имеют низкую чувствительность [12].

В серии наблюдательных исследований установлена региональная специфика цитокинового профиля: у пациентов, проживающих в условиях высокой солнечной инсоляции и йоддефицита, преобладает Th1-ответ с доминированием IFN- $\gamma$  и снижением IL-10. IFN- $\gamma$  индуцирует экспрессию МНС II-класса, усиливает миграцию макрофагов и инициацию антигенпрезентации, участвуя в хронизации воспаления [10].

IL-10 в физиологических условиях тормозит продукцию IL-1 и TNF- $\alpha$ , ингибирует экспрессию CD80/86 на АПК. Снижение его уровня у пациентов с высокой активностью заболевания свидетельствует о неэффективности противовоспалительного компенсаторного механизма.

На фоне терапии метотрексатом и лефлуномидом в исследованиях зафиксировано достоверное снижение уровней IL-6 и TNF- $\alpha$  в среднем на 42,8% через 12 недель. Тоцилизумаб, блокатор IL-6R, снижал индекс DAS28 с 6,4 до 3,1 при одновременном

падении уровня IL-6 в сыворотке с 49,2 пг/мл до 11,6 пг/мл [2,4]. При этом у пациентов с изначально высоким уровнем IL-17А наблюдалась частичная устойчивость к терапии, что требует комбинированного применения анти-IL-6 и анти-IL-17 препаратов.

Данные ряда авторов демонстрируют, что определение цитокинового спектра у серонегативных пациентов повышает диагностическую чувствительность алгоритма на 23–27%. Применение мультиплексных протеиновых панелей (Luminex) позволяет одновременно оценивать до 48 медиаторов, включая IL-1Ra, GM-CSF, MCP-1, что значительно увеличивает прогностическую точность оценки ответа на терапию [15].

Учитывая представленную совокупность клинических данных, становится возможным формирование алгоритмов стратификации пациентов по цитокиновому профилю, что имеет высокую практическую ценность в персонализированном выборе базисной терапии. При этом IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17 и IFN- $\gamma$  следует рассматривать как первоочередные маркеры в диагностике и контроле течения РА, особенно в группах высокого риска.

В ряде исследований показано, что у пациентов с ранним дебютом РА и отсутствием серологических маркеров (ACPA-/RF-) наблюдается выраженное повышение IL-6 и TNF- $\alpha$ , при этом уровень IL-10 остается на нижней границе нормы, что отражает дефицит противовоспалительного контроля. В таких клинических сценариях использование стандартной терапии метотрексатом без цитокинового мониторинга приводит к отсроченному клиническому ответу и высокой вероятности формирования трудно поддающихся лечению форм [14].

Исследование Гусевой В.И. и др. (2019) показало, что наличие аллелей HLA-DRB1\*04 и \*01 коррелирует с повышенным уровнем TNF- $\alpha$  и IL-17, а также с ускоренной рентгенологической прогрессией. Генетическая предрасположенность усиливает цитокиновую экспрессию, способствуя более агрессивному течению и низкому порогу ответа на стандартные базисные схемы. Эти данные имеют клиническое значение при стратификации риска и определении необходимости ранней инициализации таргетной терапии.

Высокая концентрация IL-6 является независимым фактором риска амилоидоза у больных РА. Пациенты с уровнями IL-6 выше 35 пг/мл на момент верификации диагноза имели вероятность развития системного амилоидоза в течение 5 лет в 2,7 раза выше, чем пациенты с низкими значениями [4].

Цитокиновом статусе у пациентов с суставно-висцеральной формой РА. У них наблюдались стабильно повышенные уровни  $IFN-\gamma$ ,  $IL-1\beta$  и  $VEGF-A$ , при этом  $IL-10$  и  $IL-4$  оставались подавленными, что сопровождалось стойкой анемией, гепатомегалией и нарушением микроциркуляции. Это свидетельствует о нарушении регуляторного звена иммунного ответа и необходимости комбинированной иммуносупрессии.

Микробиоценоз кишечника влияет на уровень системных цитокинов: у пациентов с доминированием протеобактерий отмечено повышение  $IL-6$  и  $IL-17$ , при этом пробиотикотерапия снижала их концентрации на 28–32% за 8 недель, что сопровождалось субъективным и лабораторным улучшением состояния. Эти данные указывают на значимость нейроиммунной и микробной регуляции в патогенезе воспаления при РА.

Данные клинических наблюдений свидетельствуют, что так называемый труднолечимый РА характеризуется комплексным цитокиновым профилем с повышением  $TNF-\alpha$ ,  $IL-17$ ,  $IL-23$ ,  $IFN-\gamma$  и  $IL-1\beta$  на фоне низкого уровня  $IL-10$ . У таких пациентов терапевтический ответ на стандартные БПВП не превышает 30–35%, и только раннее назначение двойной биологической терапии (например, ингибиторы  $IL-6$  и  $IL-17$ ) позволяет достичь ремиссии по SDAI в течение 6 месяцев у 50–60% случаев [9].

Обобщение данных об индивидуальной цитокиновой архитектуре пациента, генетической предрасположенности, серологическом статусе и микробиоте формирует основу для алгоритма персонализированного выбора базисной терапии. Подобные подходы уже внедряются в ряде клиник и подтверждают высокую прогностическую значимость цитокинового мониторинга при ведении больных с агрессивными и серонегативными формами РА [7].

Цитокиновый дисбаланс при ревматоидном артрите (РА) представляет собой устойчивое патологическое состояние, при котором преобладание провоспалительных медиаторов —  $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $IL-17A$ ,  $IFN-\gamma$  и  $IL-1\beta$  — обуславливает прогрессирующее течение заболевания, суставную деструкцию и формирование системных осложнений. По данным в 84–92% клинически активных форм РА выявляются значимо повышенные уровни  $IL-6$  и  $TNF-\alpha$ , ассоциированные с анемией воспалительного генеза, гиперкоагуляцией и поражением сосудистого эндотелия [6].

В исследовании установлена зависимость между тяжестью РА и уровнем  $IL-6$ : при  $DAS28 > 5,1$  концентрация цитокина превышала 42 пг/мл, в то время как при клинической ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ )  $IL-6$  не превышал 8,1 пг/мл.  $TNF-\alpha$  демонстрировал

аналогичную динамику и служил предиктором неэффективности метотрексат-монотерапии. IL-17A, по данным способствует усиленной экспрессии металлопротеиназ и ускоренному разрушению костной ткани, а его высокая концентрация ассоциирована с остеолитом при нормальных уровнях СРБ [5].

**Заключение.** Цитокиновый дисбаланс при ревматоидном артрите является неотъемлемым патогенетическим механизмом, определяющим не только выраженность воспалительной активности, но и степень прогрессирования суставной деструкции, развитие системных осложнений, иммунную резистентность и терапевтический прогноз. Анализ литературы последних двух десятилетий позволяет с высокой степенью достоверности выделить IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17A и IFN- $\gamma$  как ключевые биомаркеры, обладающие диагностической и прогностической ценностью. Эти медиаторы демонстрируют устойчивую корреляцию с индексами DAS28, уровнем СРБ, наличием анемии, васкулита, остеопороза и внесуставных проявлений.

Наиболее чувствительным показателем активности воспалительного процесса признан IL-6, тогда как IL-17A и IFN- $\gamma$  ассоциированы с рефрактерными формами и требуют раннего назначения таргетной терапии. TNF- $\alpha$  остаётся универсальным маркером деструкции и васкулярной активности. IL-10, несмотря на противовоспалительные свойства, редко восстанавливается у пациентов с высокой активностью заболевания, что подтверждает недостаточность компенсаторных механизмов при агрессивных фенотипах РА.

Интеграция данных о цитокиновом статусе пациента в терапевтическое планирование позволяет персонализировать выбор базисной терапии, прогнозировать исход и объективизировать клиническое наблюдение. Мультиплексный анализ цитокинов и оценка их динамики при лечении становятся необходимыми инструментами в ревматологической практике, особенно при серонегативных и системных формах РА.

### **Список литературы**

1. Арутюнян Л.Г. и соавт. Цитокиновый профиль и активность РА // *Клин. лаб. диагностика.* – 2019. – №10. – С. 614–619.
2. Бабамурадова З.Б., Шодикулова Г.З. Клинические предикторы при РА // *Confrencea.* – 2024. – Т.4. – С. 201–203.

3. Беленков Ю.Н. и др. Значение IL-6 и TNF- $\alpha$  при РА // Кардиология. – 2018. – №10. – С. 63–69.
4. Беляева И.Б. и др. Ранний РА: диагностика и терапия // 2018. – С. 138.
5. Гордеев А.В. и др. Труднолечимый РА // Соврем. ревматология. – 2021. – №5. – С. 7–11.
6. Дибров Д.А. и др. Антитела к карбамиллированным белкам при РА // Dokl. Biochem. Biophys. – 2024. – T.517. – С. 235–242.
7. Ермашков А.М. и др. Анти-MCV при серонегативном РА // Вестник РГМУ. – 2021. – №2. – С. 56–61.
8. Зиядуллаев Ш.Х. и др. Иммуномаркеры воспаления при РА // Вестн. экстр. медицины. – 2020. – №5. – С. 102–111.
9. Коваленко П.С. и др. Деносуаб и цитокины // Науч.-практ. ревматология. – 2022. – №5. – С. 573–579.
10. Мухамеджанов Р.М. и др. Инфекции на фоне терапии РА // Клин. ревматология. – 2018. – №2. – С. 45–52.
11. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Серонегативный РА // Науч.-практ. ревматология. – 2022. – №3. – С. 314–326.
12. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Серонегативный подтип РА // Науч.-практ. ревматология. – 2023. – №3. – С. 276–291.
13. Насырова М.Ш. Современные вопросы РА // Мед. вестник НАН Таджикистана. – 2019. – №4. – С. 424–429.
14. Убайдуллаев Х.Ф. IL-17 и поражение костной ткани // Пробл. ревматологии. – 2020. – №1. – С. 33–36.
15. Файзиева Н.Х. и др. Цитокины при серонегативном РА // Вестник иммунологии. – 2021. – №3. – С. 122–126.