

Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: динамика на фоне терапии ингибиторами янус-киназы и интерлейкина-6

А. А. Баранов¹, Н. А. Лапкина¹, Е. А. Леонтьева¹, А. Е. Каратеев², А. А. Колинко¹, А. П. Павлючков¹, А. С. Артюхов³, И. А. Горохов¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва
³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Центр компетенции по анализу единичных клеток, Москва

РЕЗЮМЕ

В патогенезе РА важную роль играет повышение в сыворотке крови и синовиальной жидкости продукции провоспалительных цитокинов. На подавление различных патологических реакций, обусловленных ими, направлены ингибиторы JAK и ГИБП.

Цель исследования. Определить влияние терапии ингибиторами JAK и ИЛ-6 на концентрацию провоспалительных цитокинов у больных РА в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 больных с достоверным диагнозом РА, развернутой стадией заболевания, с умеренной или высокой активностью РА и неэффективностью предшествующей терапии БПВП или ГИБП в течение не менее 6 месяцев. 10 пациентов получали ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день, 10 принимали УПА в дозе 15 мг 1 раз в день и 10 человек находились на терапии ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели. Исследования проводились до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии. Уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- γ , ФНО- α в сыворотке крови исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Результаты. Во всех группах больных через 3 и 6 месяцев от начала терапии наблюдалось достоверное, по сравнению с исходными значениями, снижение индекса активности РА. На фоне лечения любым из препаратов концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-23 не претерпевала существенных изменений. Значения ИЛ-6 на фоне ТОФА достоверно снижались через 3 и 6 месяцев наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Терапия УПА не оказывала влияния на уровень ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения, на фоне применения ОКЗ через 3 месяца его значения достоверно повысились, а через 6 месяцев – снизились, оставаясь выше исходных. Концентрация ИЛ-31 через 3 месяца лечения ТОФА достоверно снижалась (соответственно: 6,95 (3,85; 17,72) пг/мл и 3,00 (1,50; 3,85) пг/мл, $p < 0,05$), а через 6 месяцев – повышалась, но оставалась ниже, чем исходный уровень (5,09 (3,85; 6,33) пг/мл, $p < 0,05$). Уровень ИЛ-33 на фоне УПА снижался и через 6 месяцев был значимо ниже исходного (1,11 (0,86; 3,95) пг/мл; 1,05 (0,37; 3,95) и 0,37 (0,12; 1,23) пг/мл, $p < 0,05$). Концентрация ИНФ- γ через 3 и 6 месяцев применения ТОФА достоверно снизилась по сравнению с началом терапии (2,05 (1,48; 3,19) пг/мл; 0,99 (0,49; 2,05) пг/мл и 0,99 (0,49; 2,62) пг/мл, $p < 0,05$). Лечение ОКЗ привело к повышению уровня ФНО- α через 6 месяцев по сравнению с исходными значениями 0,79 (0,41; 0,98) пг/мл и 1,23 (0,67; 2,06) пг/мл, $p < 0,05$.

Выводы. Применение ТОФА, УПА и ОКЗ у больных РА оказывает положительный эффект на активность заболевания, но имеет различное влияние на уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, цитокины, активность заболевания, тофацитиниб, упадацитиниб, олокизумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: dynamics against therapy with Janus kinase and interleukin 6 inhibitors

A. A. Baranov¹, N. A. Lapkina¹, E. A. Leontyeva¹, A. E. Karateev², A. A. Kolinyko¹, A. P. Pavluchkov¹, A. S. Artyuhov³, I. A. Gorohov¹

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Increased production of proinflammatory cytokines in serum and synovial fluid plays an important role in the pathogenesis of RA. JAK inhibitors and bDMARD are aimed at suppressing various pathological reactions caused by them.

The aim of the study. To determine the effect of therapy with JAK and IL-6 inhibitors on the concentration of proinflammatory cytokines in RA patients in real clinical practice.

Materials and methods. The study included 30 patients with a reliable diagnosis of RA, advanced stage of disease, with moderate or high RA activity and ineffectiveness of previous therapy with csDMARD or bDMARD for at least 6 months. 10 patients received TOFA at a dose of 5 mg twice daily 10 received UPA at a dose of 15 mg once daily and 10 were on OKZ therapy at a dose of 64 mg subcutaneously every 4 weeks. Studies were performed before treatment, after 3 and 6 months of therapy. The levels of IL-1 β , IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-23, IL-31, IL-33, INF- γ , TNF- α in serum were investigated using multiplex xMAP technology on Bio-Plex™ 200 System analyser (BIO-RAD, USA).

Results. In all groups of patients after 3 and 6 months from the start of therapy, there was a significant decrease in the RA activity index compared to baseline values. The concentration of IL-1 β , IL-17A, IL-17F and IL-23 did not change significantly during treatment with any of the drugs. IL-6 values on TOFA background significantly decreased after 3 and 6 months of follow-up compared to the baseline level. UPA therapy had no effect on IL-6 level during the whole observation period, and against the background of OKZ application its values significantly increased after 3 months, and after 6 months – decreased, remaining higher than the initial values. The concentration of IL-31 after 3 months of TOFA treatment significantly decreased (respectively: 6.95 (3.85; 17.72) pg/ml and 3.00 (1.50; 3.85) pg/ml, $p < 0.05$), and after 6 months – increased, but remained lower than baseline (5.09 (3.85; 6.33) pg/ml, $p < 0.05$). IL-33 level on the background of UPA decreased and after 6 months was significantly lower than baseline (1.11 (0.86; 3.95) pg/ml; 1.05 (0.37; 3.95) and 0.37 (0.12; 1.23) pg/ml, $p < 0.05$). The concentration of INF- γ after 3 and 6 months of TOFA administration decreased significantly compared to the start of therapy (2.05 (1.48; 3.19) pg/ml; 0.99 (0.49; 2.05) pg/ml and 0.99 (0.49; 2.62) pg/ml, $p < 0.05$). Treatment with OKZ resulted in increased TNF- α levels after 6 months compared to baseline values of 0.79 (0.41; 0.98) pg/ml and 1.23 (0.67; 2.06) pg/ml, $p < 0.05$.

Conclusions. The use of TOFA, UPA and OKZ in RA patients has a positive effect on disease activity, but has different effects on the level of pro-inflammatory cytokines in serum.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, cytokines, disease activity, tofacitinib, upadacitinib, olokizumab

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1]. В патогенезе заболевания участвуют механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, сопровождающиеся повышением уровня в сыворотке крови и синовиальной жидкости провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ (ИНФ- γ), интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 [2, 3].

Изучению роли цитокинов в развитии хронического иммуновоспалительного процесса при РА придается большое значение в связи с разработкой и внедрением в практику ревматологов таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (тсБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [4, 5].

Согласно современным российским [6] и зарубежным [7, 8] рекомендациям ГИБП и ингибиторы янус-киназы (JAK, Janus kinase), как правило, назначаются больным РА при недостаточной эффективности или непереносимости стандартных БПВП, прежде всего метотрексата (МТ), в эффективной дозировке [9].

Использование ингибиторов JAK является новым направлением в лечении РА [10]. Одним из последних достижений в терапии РА является создание первого российского антагониста ИЛ-6 препарата олокизумаб (ОКЗ), блокирующего сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6Р и gp130 [11].

Доказана высокая клиническая эффективность при РА терапии тофациитинибом (ТОФА) [12, 13], упадацитинибом (УПА) [14] и ОКЗ [15].

Однако в настоящее время при РА отсутствуют сравнительные исследования по оценке влияния ТОФА, УПА и ОКЗ на уровень основных провоспалительных цитокинов.

Цель исследования – определить влияние терапии ингибиторами JAK (ТОФА, УПА) и ИЛ-6 (ОКЗ) на концентрацию провоспалительных цитокинов у больных РА в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В непрямоe нерандомизированное проспективное клиническое исследование было включено 30 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (2010 г.), развернутой стадией заболевания (табл. 1). У всех пациентов была умеренная или высокая активность РА, оцененная по индексу DAS28-СОЭ (Disease Activity Score in 28 joints >3,2), и неэффективность предшествующей

терапии в эффективных дозировках МТ, лефлуномидом или ГИБП в течение не менее 6 месяцев. Протокол и дизайн исследования были одобрены локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России (Протокол № 1 от 29.01.2015), финальный протокол и дизайн исследования были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Протокол № 44 от 13.04.2021). Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования и лечения.

Критериями включения были: достоверный РА, умеренная или высокая активность заболевания, неэффективность предшествующей терапии БПВП или ГИБП в течение не менее 6 месяцев, наличие согласия на участие в исследовании (подписанное информированное согласие). Критериями исключения пациентов были: планирование беременности и периода грудного вскармливания; наличие активной тяжелой инфекции, включая локализованные инфекции; наличие противопоказаний для инициации терапии ТОФА, УПА, ОКЗ. В дополнение к имеющемуся лечению назначали терапию ТОФА, УПА, ОКЗ в соответствии с показаниями, утвержденными в инструкции по медицинскому применению препарата, и решением лечащего врача

10 пациентов (3 мужчины и 7 женщин) получали ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день, 10 (2 мужчины и 8 женщин) принимали УПА в дозе 15 мг 1 раз в день и 10 человек (8 женщин и 2 мужчины) находились на терапии ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели. Наблюдение за больными проводилось до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

Пациенты трех групп не различались между собой по полу, возрасту, длительности РА, выраженности боли, ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, серопозитивности по IgM РФ (ревматоидный фактор) и/или антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), выраженности функциональных ограничений по индексу HAQ-DI и значениям СОЭ ($p > 0,05$) (табл. 1). Значимых различий в предшествующей терапии в сравниваемых группах также не отмечалось. Большинство пациентов принимало БПВП, глюкокортикоиды (ГК) в дозе до 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон) и НПВП по потребности. Результаты лечения оценивали по динамике индекса активности болезни DAS28-СОЭ.

Уровень 9 основных провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33, ИНФ- γ , ФНО- α) цитокинов в сыворотке крови исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА, находящихся на терапии ТОФА, УПА, ОКЗ Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признак	ТОФА (n=10)	УПА (n=10)	ОКЗ (n=10)
Пол, м/ж, n	3/7	2/8	2/8
Возраст (годы)	51,0 (48,0; 62,0)	40,50 (40,0; 54,0)	46,00 (30,00; 60,00)
Длительность заболевания (годы)	7,0 (3,0; 20,0)	12,00 (3,00; 21,00)	9,0 (3,0; 12,0)
DAS28-СОЭ (баллы)	5,88 (5,53; 5,94)	5,48 (4,50; 5,80)	5,13 (4,34; 5,80)
СОЭ (мм/час)	22,5 (20,0; 30,0)	21,0 (15,0; 25,0)	16,50 (11,00; 37,00)
СРБ (мг/л)	12,7 (6,54; 17,5)	5,45 (3,20; 10,50)	14,30 (7,00; 24,70)
РФ-позитивные, n	6	7	5
IgM РФ (МЕ/мл)	69,5 (8,0; 138,0)	50,50 (25,50; 200,50)	9,0 (0,00; 218,00)
АЦЦП-позитивные, n	5	6	8
АЦЦП (Ед/мл)	10,18 (3,06; 76,10)	25,55 (10,66; 60,86)	14,10 (11,98; 29,44)
Предшествующая терапия			
Метотрексат, n	6	7	7
Лефлуномид, n	2	3	2
Глюкокортикоиды, n	8	8	8

и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса (для независимых групп). Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех группах больных через 3 и 6 месяцев от начала терапии наблюдалось достоверное, по сравнению с исходными значениями, снижение индекса активности РА DAS28-СОЭ (соответственно: на фоне ТОФА – 5,88 (5,53; 5,94), 4,55 (3,47; 5,16) и 3,92 (3,80; 4,60); на фоне УПА – 5,48 (4,50; 5,80), 3,78 (2,53; 4,20) и 3,5 (2,00; 3,68); на фоне ОКЗ – 5,13 (4,34; 5,80), 3,53 (2,83; 4,26) и 3,48 (2,8; 4,10); $p < 0,01$ во всех группах) (рис. 1). При этом между сравниваемыми группами не выявлено различий в значениях DAS28-СОЭ как до начала лечения, так и через 3, 6 месяцев наблюдения ($p > 0,05$).

На фоне лечения любым из препаратов концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 не претерпевала существенных изменений. В отношении других цитокинов выявлены определенные различия. Так, значения ИЛ-6 на фоне ТОФА достоверно снижались через 3 и 6 месяцев наблюдения по сравнению с исходным уровнем (соответственно: 3,43 (2,44; 11,02) пг/мл, 2,28 (1,62; 3,85) пг/мл и 1,55 (1,33; 2,07) пг/мл, $p < 0,05$). Терапия УПА не оказывала влияния на уровень ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения (соответственно: 0,95 (0,47; 1,28) пг/мл, 0,61 (0,35; 0,89) пг/мл и 0,68 (0,52; 1,25) пг/мл, $p > 0,05$). Концентрация ИЛ-6 через 3 месяца применения ОКЗ достоверно повысилась, (соответственно: 1,89

Примечание: – DAS28 – Disease Activity Score-28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам.

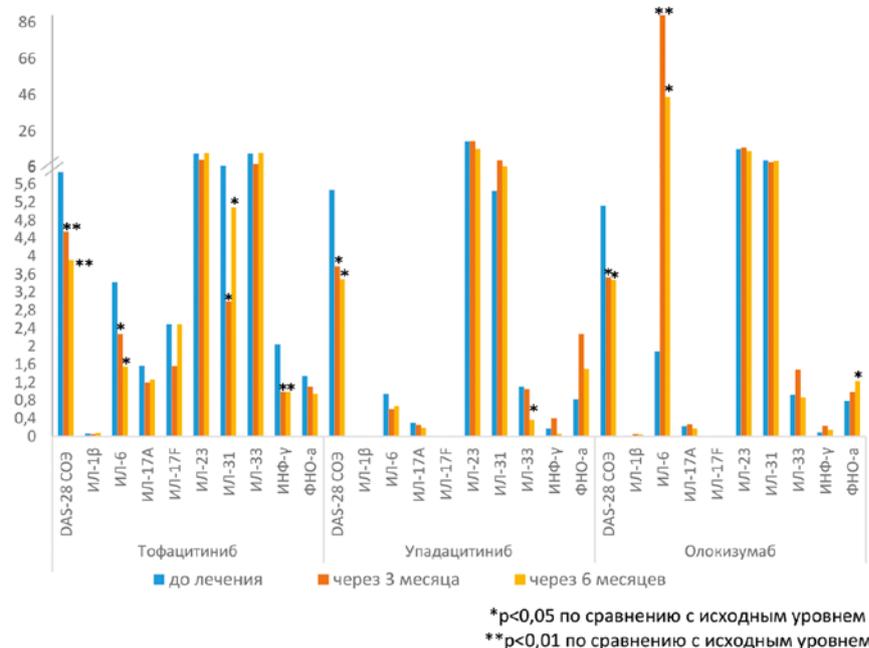


Рисунок 1. Медианы значений DAS-28-СОЭ и цитокинов (пг/мл) у пациентов с РА на фоне терапии тофацитинибом, упадацитинибом и олокизумабом

(1,61; 2,33) пг/мл и 89,98 (35,09; 165,84) пг/мл, $p < 0,01$), а через 6 месяцев снизилась, но оставалась значимо выше в сравнении с исходными значениями (44,88 (5,25; 80,90) пг/мл, $p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-31 через 3 месяца лечения ТОФА достоверно снижалась (соответственно: 6,95 (3,85; 17,72) пг/мл и 3,00 (1,50; 3,85) пг/мл, $p < 0,05$), а через 6 месяцев – повышалась, но оставалась ниже, чем исходный уровень (5,09 (3,85; 6,33) пг/мл, $p < 0,05$). Значения ИЛ-31 на фоне УПА и ОКЗ практически не изменялись.

Уровень ИЛ-33 на фоне УПА снижался в процессе лечения, достигнув через 6 месяцев значимых различий с исходными (соответственно: 1,11 (0,86; 3,95) пг/мл; 1,05 (0,37; 3,95) и 0,37 (0,12; 1,23) пг/мл, $p < 0,05$), а на фоне ТОФА и ОКЗ не имел существенных различий.

Концентрация ИНФ- γ через 3 месяца применения ТОФА снижалась (соответственно: 2,05 (1,48; 3,19) пг/мл и 0,99 (0,49; 2,05) пг/мл, $p < 0,05$) и оставалась на данном уровне весь период наблюдения (0,99 (0,49; 2,62) пг/мл, $p < 0,05$). Концентрация ИНФ- γ оставалась практически без динамики при лечении УПА и ОКЗ.

Значения ФНО- α значимо не изменялись при применении ТОФА и УПА. Однако концентрация ФНО- α постепенно повышалась в процессе лечения ОКЗ, достигнув через 6 месяцев значимых различий с исходными уровнем (соответственно: 0,79 (0,41; 0,98) пг/мл; 0,98 (0,39; 1,24) и 1,23 (0,67; 2,06) пг/мл, $p < 0,05$).

Обсуждение

Полагают, что оценка динамики показателей цитокинового профиля совместно с другими лабораторными биомаркерами имеет важное значение и позволяет персонализировать терапию РА [16]. В настоящей работе мы оценили влияние терапии ингибиторами JAK (ТОФА, УПА) и ИЛ-6 (ОКЗ) на динамику уровня основных провоспалительных цитокинов, вовлеченных в патогенез РА, у больных с умеренной и высокой активностью болезни и недостаточным ответом на стандартные БПВП. Во всех группах больных через 3 и 6 месяцев от начала терапии наблюдалось достоверное по сравнению с исходными значениями снижение активности заболевания, оцениваемого по индексу DAS28-СОЭ.

При этом на фоне лечения любым из препаратов концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 не претерпевала существенных изменений. Между тем, другие исследователи при применении ТОФА обнаружили у больных РА с высокой активностью заболевания (DAS28-СОЭ – 5,6 (5,0; 5,9) снижение воспалительной активности и сывороточного уровня ИЛ-17 [17], а на фоне терапии УПА – ИЛ-1 β [18].

Известно, что ИЛ-6 рассматривается в качестве ключевого цитокина, вовлеченного в иммунопатогенез РА [3]. Применение ингибиторов JAK (ТОФА, УПА, барицитиниб), рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб) или самого ИЛ-6 (ОКЗ) при этом заболевании РА входит в понятие «анти-ИЛ6-терапии» [11, 19]. По нашим данным, применение ТОФА сопровождалось значимым снижением концентрации ИЛ-6 через 3 и 6 месяцев наблюдения, что отмечают и другие исследователи [17, 20], а УПА не оказывал существенного влияния на его уровень. Однако у пациентов, включенных в исследования SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND, снижение активности РА на фоне лечения УПА ассоциировалось с нормализацией концентрации в плазме крови ИЛ-6 [18].

На фоне применения ОКЗ нами, напротив, отмечено достоверное повышение уровня ИЛ-6 через 3 месяца с последующим его снижением через 6 месяцев, не достигающего, однако, исходных значений. Данный феномен, по-видимому, обусловлен замедлением скорости клиренса комплекса ОКЗ/ИЛ-6, образующегося после введения ОКЗ, который, не обладает в отличие от свободного ИЛ-6 провоспалительным потенциалом [21].

На уровень данного цитокина оказывают влияние и другие препараты, применяющиеся в терапии РА. Выраженный положительный эффект МТ на активность РА, особенно на ранних стадиях болезни, во многом обусловлен нормализацией концентрации ИЛ-6. Так, у 45 больных ранним РА с умеренной или высокой активностью (DAS28 – 5,8 (4,9; 6,4)) применение МТ в качестве первого БПВП подкожно в дозе до 20–25 мг/нед привело к снижению DAS28 и уровня ИЛ-6 через 3 и 6 месяцев терапии [22]. Лефлуномид через 12 месяцев терапии также обладал подобным эффектом [23]. Применение в терапии РА как оригинального препарата ритуксимаб, так и его биоаналога Ацеллбии сопровождалось хорошим клиническим ответом и снижением ИЛ-6 через 2–3 и 6 месяцев от начала терапии [24, 25].

Однако при лечении РА ингибитором ФНО- α инфликсимабом, на фоне достоверного снижения активности болезни по DAS28 значения ИЛ-6 после первого введения препарата (через 2 недели) заметно снизились, а после второй инфузии, несмотря на сохраняющееся клиническое улучшение, резко повысились к 6-й неделе и были выше исходного [26]. Применение ададимуаба, как в комбинации с БПВП, так и в монотерапии у пациентов РА с высокой активностью болезни (DAS28 – 6,22 \pm 0,84) приводило к значимому снижению DAS28 через 3 и 6 месяцев терапии. При этом динамика снижения концентрации ИЛ-6 была статистически недостоверной [27]. На фоне терапии этанерцептом установлено снижение уровня ИЛ-6 в периферической крови больных РА [28]. Абатацепт одновременно со снижением активности РА приводил к достоверному уменьшению концентрации ИЛ-6 после 6 месяцев терапии [29].

В отличие от МТ, ЛЕФ, ингибиторов ФНО- α или абатацепта, на фоне терапии ингибиторами рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаба обнаружено увеличение концентрации ИЛ-6 на 2–4-й неделях от момента его назначения с последующим снижением к 8-й и 24-й неделям [30, 31]. Подобная закономерность выявлена и для другого ингибитора ИЛ-6 рецепторов – левилимаба [32].

Концентрация ИЛ-31 через 3 месяца лечения ТОФА достоверно снижалась, а затем, через 6 месяцев, повышалась, но оставалась значимо ниже, чем исходный уровень. Значения ИЛ-31 на фоне УПА и ОКЗ практически не изменялись. Уровень ИЛ-33 на фоне УПА снижался в процессе лечения, достигнув через 6 месяцев значимых различий с исходными, а на фоне ТОФА и ОКЗ не имел существенных различий.

ИНФ- γ через 3 и 6 месяцев применения ТОФА достоверно снизился в сравнении с начальным. Значимое снижение воспалительной активности и сывороточного уровня ИНФ- γ при применении ТОФА отмечают и другие исследователи [17]. В нашем исследовании при лечении УПА и ОКЗ концентрация ИНФ- γ оставалась практически на одном уровне в течение всего периода наблюдения. Однако по данным [18] на фоне УПА отмечено снижение концентрации ИФН- γ до нормальных значений.

Значения ФНО- α значимо не изменялись при применении ТОФА или УПА. Другие исследователи обнаружили

достоверное снижение воспалительной активности болезни и уровня ФНО- α как на фоне ТОФА [17], так и УПА [18]. Напротив, по нашим данным, в процессе лечения ОКЗ концентрация ФНО- α постепенно повышалась, достигнув через 6 месяцев значимых различий с исходным уровнем.

Клиническое значение динамического исследования цитокинов при РА не является однозначным. Так, на фоне терапии инфликсимабом не наблюдалось закономерной динамики значений ИЛ-6 и их взаимосвязи с клиническим эффектом у больных РА [26]. В связи с чем авторы полагают, что его уровень в крови не отражает реальных биологических эффектов цитокина. При применении МТ не выявлено достоверных различий в исходном уровне цитокинов среди пациентов, ответивших и не ответивших на терапию к 12-й неделе лечения [22]. Однако при длительном наблюдении (6 лет и более) за больными РА было установлено, что определение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 позволяет более полно оценить активность заболевания и выявить группу пациентов, нуждающихся в интенсификации терапии [16].

Расшифровка молекулярных механизмов патогенеза РА и хронического воспалительного процесса создала предпосылки для разработки новых лекарственных препаратов для лечения этого заболевания, внедрение которых в клиническую практику должно привести к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании [5]. Результаты настоящего исследования, свидетельствующие о значимом повышении на фоне терапии ингибитором ИЛ-6 ОКЗ концентрации ФНО- α , и данные, полученные ранее о повышении ИЛ-6 при применении ингибитора ФНО- α инфликсимаба [26], позволят обсуждать оптимальные подходы к ведению больных РА с применением ГИБП (комбинированная терапия ГИБП, тс-БПВП) и возможные причины развития их неэффективности.

В целом результаты настоящего исследования продемонстрировали определенные различия влияния ингибиторов JAK и ИЛ-6 на динамику провоспалительных цитокинов у больных РА, резистентных к предшествующей терапии БПВП. При этом, независимо от исходной концентрации изучаемых показателей, все препараты обладали хорошим клиническим эффектом в отношении подавления активности РА.

Наше исследование носило поисковый характер, без проведения формальной оценки размеров выборок и поправки на множественное сравнение, в связи с чем полученные результаты/тенденции должны быть подтверждены в будущих исследованиях.

Список литературы / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020; 7 (3): 473–516. DOI: 10.1007/s40744-020-00219-2
- Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибирование интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (6): 590–599. Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (6): 590–599 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599

- Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010; 48 (2): 71–82. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptova M.A., Nasonov E.L. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2010; 48 (2): 71–82. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1420
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (4): 409–419. Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (4): 409–419. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-409-419.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В: Насонов ЕЛ (ред.). *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 17–57. Nasonov E.L., Karateev D.E. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL (ed). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTARMedia; 2020: 17–57. (In Russ.)
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, StClair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (7): 1108–1123. DOI: 10.1002/art.41752
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82 (1): 3–18. DOI: 10.1136/ard-2022-223356
- Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Олюнин Ю.А., Муравьев Ю.В., Баранов А.А. и соавт. (по поручению президиума Ассоциации ревматологов России). Применение метотрексата при ревматоидном артрите. Рекомендации Общероссийской общественной организации (Ассоциация ревматологов России). *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61 (4): 435–449. Nasonov E.L., Amirjanova V.N., Olyunin Y.A., Muravyev Y.V., Baranov A.A. et al. (on behalf of the Presidium of the Association of Rheumatologists of Russia). The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Scientific and Practical Rheumatology*. 2023; 61 (4): 435–449. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2023-435-449
- Мазуров В.И., Беляева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. *Современная ревматология*. 2019; 13 (4): 116–123. Mazurov V.I., Belyaeva I.B. Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of the rheumatoid arthritis: achievements and prospects. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13 (4): 116–123. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-116-123
- Насонов Е.Л., Фейст Е. Перспективы ингибирования интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60 (5): 505–518. Nasonov E.L., Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (5): 505–518. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2022-505-518.
- Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдуква И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (2): 152–156. Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56 (2): 152–156 (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-152-156
- Авдеева А.С., Мисюк А.С., Сатыбалдыев А.М., Лукина Г.В., Сорочкая В.Н. и соавт. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕА). *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (3): 262–267. Avdeeva A.S., Misiuk A.S., Satybaldyev A.M., Lukina G.V., Sorotskaya V.N., et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian arthritis registry (OREL). *Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58 (3): 262–267. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
- Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Самигуллина Р.Р., Мазуров В.И. и соавт. Достигли ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадацифиниб в реальной клинической практике? *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60 (3): 327–333. Amirjanova V.N., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Samigullina R.R., Mazurov V.I. et al. Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (3): 327–333. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2022-327-333
- Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Вельтишев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Борисова А.Б. и соавт. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61 (2): 188–198. Lisitsyna T.A., Abramkin A.A., Vellishchev D. Yu., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Borisova A.B. et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61 (2): 188–198. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
- Рыбакова В.В., Авдеева А.С., Дибров Д.А., Насонов Е.Л. Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60 (1): 72–79. Rybakova V.V., Avdeeva A.S., Dibrov D.A., Nasonov E.L. Relationship of cytokine level dynamics with longterm results of early rheumatoid arthritis therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (1): 72–79 (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2022-72-79
- Li Y, Yuan L, Yang J, Lei Y, Zhang H, Xia L, Shen H, Lu J. Changes in serum cytokines may predict therapeutic efficacy of tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019:5617431. DOI: 10.1155/2019/5617431

18. Sornasse T, Sokolove J, McInnes I. Treatment with upadacitinib results in the normalization of key pathobiologic pathways in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 (suppl 10).
19. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):395–412. DOI: 10.1038/nrd.2018.45
20. Migita K, Izumi Y., Jiuchi Y., et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2013; 175: 208–214. DOI: 10.1111/cei.12234
21. Kretsos K, Golor G, Jullion A, Hickling M, McCabe S, Shaw S, et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers. A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 3 (5): 388–395. DOI: 10.1002/cpdd.121
22. Авдеева А. С., Новиков А. А., Александрова Е. Н., Каратеев Д. Е., Лучихина Е. Л., Насонов Е. Л. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (3): 254–262. Avdeeva A. S., Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Karateev D. E., Luchikhina E. L., Nasonov E. L. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52 (3): 254–263. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
23. Мазуров В. И., Беляева И. Б., Трофимов Е. А. и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2019; 13 (3): 22–29. Mazurov V. I., Belyaeva I. B., Trofimov E. A. et al. Comparative evaluation of the effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents on clinical course, the rate of development of destructive changes, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13 (3): 22–29. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-22-29
24. Новиков А. А., Александрова Е. Н., Попкова Т. В., Линева О. Г., Авдеева А. С., Новикова Д. С. и соавт. Роль мультиплексного анализа в оценке эффективности ритуксимаба при лечении ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 49 (5): 51–57. Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Popkova T. V., Lineva O. G., Avdeyeva A. S., Novikova D. S. et al. Role of multiplex analysis in the evaluation of the efficacy of rituximab during treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49 (5): 51–57. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2011-1461
25. Авдеева А. С., Артюхов А. С., Дашинимаяев Э. Б., Черкасова М. В., Насонов Е. Л. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57 (1): 46–55. Avdeeva A. S., Artyukhov A. S., Dashinimayev E. B. et al. Changes of cytokine profile measures during the treatment of rheumatoid arthritis with rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) and the original drug (MabThera, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57 (1): 46–55 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-46-55
26. Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Позднякова Е. С., Лучихина Е. Л., Каратеев Д. Е., Насонов Е. Л. Инфликсимаб в терапии ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2007; 45 (4): 60–65. Lukina G. V., Sigidin Y. A., Posdnyakova E. S., Luchikhina E. L., Karateev D. E., Nasonov E. L. Infliximab in the therapy of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2007; 45 (4): 60–65. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2007-60-65
27. Каратеев Д. Е., Александрова Е. Н., Лучихина Е. Л., Новиков А. А., Мазуров В. И., Салихов И. Г. и соавт. Иммунологические эффекты адалимумаба при ревматоидном артрите: результаты Российского национального исследования. *Современная ревматология*. 2013; 2: 40–45. Karateev D. E., Aleksandrova E. N., Luchikhina E. L., Novikov A. A., Mazurov V. I., Salikhov I. G. et al. Immunological effects of adalimumab in rheumatoid arthritis: Results of a Russian national study. *Современная ревматология*. 2013; 2: 40–45. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2380
28. Knudsen LS, Helland ML, Johansen JS, et al. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with etanercept and methotrexate or etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Biomark Insights*. 2009; 4: 91–5. DOI: 10.4137/bmi.s2300
29. Борисова М. А., Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Лучихина Е. Л., Каратеев Д. Е. и соавт. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (4): 368–375. Borisova M. A., Lukina G. V., Sigidin Ya. A., Luchikhina E. L., Karateev D. E. et al. The effect of abatacept on blood biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (4): 368–375 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-368-375
30. Александрова Е. Н., Панасюк Е. Ю., Авдеева А. С., Новиков А. А., Лукина Г. В., Черкасова М. В. и соавт. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 49 (3): 14–19. Aleksandrova E. N., Panasyuk E. Yu., Avdeyeva A. S., Novikov A. A., Lukina G. V., Cherkasova M. V. et al. Time course of changes in laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49 (3): 14–19. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2011-567
31. Новиков А. А., Александрова Е. Н., Лукина Г. В. Мультиплексный анализ лабораторных биомаркеров в оценке эффективности тоцилизумаба при лечении ревматоидного артрита. *Медицинский алфавит*. 2020; (31): 16–20. Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Lukina G. V. Multiplex analysis of laboratory biomarkers in assessing the effectiveness of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2020; (31): 16–20. (In Russ.) DOI 10.33667/2078-5631-2020-31-16-20
32. Мазуров В. И., Зоткин Е. Г., Гайдукова И. З., Илванова Е. П., Кропотина Т. В. и соавт. Эффективность и безопасность применения левлимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (2): 141–51. Mazurov V. I., Zotkin E. G., Gaidukova I. Z., Ilvanova E. P., Kropotina T. V. et al. Efficacy and safety of levlimab in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results of the Phase II AURORA study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021; 59 (2): 141–51. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-141-151

Статья поступила / Received 05.04.24

Получена после рецензирования / Revised 08.04.24

Принята к публикации / Accepted 11.05.24

Сведения об авторах

Баранов Андрей Анатольевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0000-0001-7847-1679

Лапкина Наталья Александровна, к.м.н., доц., кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0000-0003-2692-399X

Леонтьева Елена Андреевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0000-0002-7979-1313

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний². ORCID: 0000-0002-1391-0711

Колынько Александр Андреевич, к.м.н., доц., кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0009-0005-1379-8511

Павлючков Андрей Петрович, ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0009-0009-8548-6823

Артюхов Александр Сергеевич, к.б.н., н.с. Центра компетенций по анализу единичных клеток НИИ трансляционной медицины³. ORCID: 0000-0001-7180-1778

Горохов Иван Алексеевич, студент V курса лечебного факультета¹. ORCID: 0009-0005-1043-806X

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Центр компетенции по анализу единичных клеток, Москва

Автор для переписки: Баранов Андрей Анатольевич. E-mail: bara_aa@mail.ru

Для цитирования: Баранов А. А., Лапкина Н. А., Леонтьева Е. А., Каратеев А. Е., Колынько А. А., Павлючков А. П., Артюхов А. С., Горохов И. А. Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: динамика на фоне терапии ингибиторами янус-киназы и интерлейкина-6. *Медицинский алфавит*. 2024; (10): 31–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-31-36>

About authors

Baranov Andrey A., DM Sci (habil.), professor, head at Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0000-0001-7847-1679

Lapkina Natalia A., PhD Med, associate professor at Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0000-0003-2692-399X

Leontyeva Elena A., assistant of Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0000-0002-7979-1313

Karateev Andrey E., DM Sci (habil.), head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism of Musculoskeletal Diseases². ORCID: 0000-0002-1391-0711

Kolynko Aleksandr A., PhD Med, associate professor at Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0009-0005-1379-8511

Pavluchkov Andrey P., assistant of Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0009-0009-8548-6823

Artyukhov Aleksandr S., PhD Bio, researcher at Center of Competence for Single Cell Analysis at the Research Institute of Translational Medicine³. ORCID: 0000-0001-7180-1778

Gorohov Ivan A., 5th year student of Faculty of Medicine¹. ORCID: 0009-0005-1043-806X

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Baranov Andrey A. E-mail: bara_aa@mail.ru

For citation: Baranov A. A., Lapkina N. A., Leontyeva E. A., Karateev A. E., Kolynko A. A., Pavluchkov A. P., Artyukhov A. S., Gorohov I. A. Proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: dynamics against therapy with Janus kinase and interleukin-6 inhibitors. *Medical alphabet*. 2024; (10): 31–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-10-31-36>

