

## **«ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ» В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ДЕФОРМИРУЮЩЕГО ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ**

**Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru*

На сегодняшний день деформирующий остеоартроз и ревматоидный артрит различной локализации являются одной из наиболее частых причин обращения к врачу. Эта категория заболеваний по праву может называться социально значимой, так как поражает значительную часть населения и приводит к развитию стойкого болевого синдрома, с развитием синовита. При этих заболеваниях большая роль в патогенезе, в частности в детерминации воспалительного процесса, отводится цитокинам. Изучение цитокиновых сетей и изменений в их структуре, анализ корреляционных связей между изменениями концентраций цитокинов относительно друг друга, а также в сочетании с другими факторами, непосредственно актуализированными в процессе диагностики и лечения пациента, является перспективным направлением современной медицины. В нашем обзоре мы попытались обратить внимание читателя на наличие «цитокинового шторма», эффективная коррекция которого как основного звена патогенеза может изменить ход заболевания и тем самым увеличить шансы пациента на выздоровление.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, ревматоидный артрит, цитокины.

## **«CYTOKINE STORM» IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND DEFORMING OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINS**

**Zanin S.A., Onishchuk V.V., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A.**

*Federal state-funded educational institution of higher education Kuban state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru*

Deforming osteoarthritis and rheumatoid arthritis of various locations are the one of the most frequent reasons to go to the doctor nowadays. This category of diseases can be rightly called socially important, as it affects a significant part of the population and leads to the persistent pain syndrome with the synovitis progression. Cytokines play an important role in the pathogenesis of the inflammatory process of such diseases. It forms a really perspective area of the modern medicine, including studying the correlations of cytokine concentrations and changes in their structure in combination with other factors directly updated during the diagnosis and treatment of the patient. In our review we tried to pay the reader's attention to the existence of a «cytokine storm», which is the main link in the pathogenesis of this diseases. Its effective correction can change the course of the disease, increasing thereby the patient's chances to recover.

Keywords: deforming osteoarthritis, rheumatoid arthritis, cytokines.

На сегодняшний день заболевания суставов различной локализации являются одной из наиболее частых причин обращения к врачу. Данная категория заболеваний по праву может считаться социально значимой, так как поражает значительную часть населения и приводит к развитию стойкого болевого синдрома, чаще всего обусловленного синовитом. Наиболее распространенной патологией, сопровождающейся поражением суставов, является деформирующий остеоартроз (ДОА), у лиц пожилого возраста его частота составляет 97 %. В структуре заболеваемости хроническими заболеваниями суставов первое место занимает ревматоидный артрит (РА), приводящий к инвалидизации уже через 3–5 лет после начала заболевания. Для ДОА и РА характерен болевой синдром и синовит, значительно более выраженный в клинической картине РА, что и обуславливает многолетние хронические

боли. Социально-экономические последствия заболеваемости РА обусловлены тем, что поражаются лица трудоспособного возраста, и качество жизни (КЖ) больных снижается весьма значительно [7, 37, 49]. Итак, говоря о РА и ДОА, мы не можем не выделить общность течения, которая проявляется, прежде всего, воспалением, болью (одним из ведущих механизмов формирования болевого синдрома является воспалительный процесс) и значительным снижением КЖ [15, 29]. При этих заболеваниях большая роль в патогенезе в частности в детерминации воспалительного процесса отводится цитокинам (ЦК) [5, 31].

РА – это аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом, поражением внутренних органов для которого характерно волнообразное течение с чередованием периодов высокой и низкой активности [27]. В современных научных источниках РА называют аутоиммунным хроническим воспалительным заболеванием с преимущественным поражением синовиальных соединений, и основой патогенеза которого является цитокиновый дисбаланс [48].

Состояние цитокинового профиля больных РА, с одной стороны, характеризуется избыточной продукцией интерлейкина-1, -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что проявляется синовиальным воспалением и в отдаленной перспективе деструкцией хряща и кости, а с другой, синергичным ингибированием интерлейкинов-4, -10 (ИЛ-4, ИЛ-10). Необходимо отметить, что концентрации цитокинов могут варьировать в зависимости от фазы заболевания. Так, рост уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  характерен для хронического течения РА [8, 9]. ИЛ-1 $\beta$  является одним из наиболее важных медиаторов воспаления при РА. Отмечают значительное увеличение его продукции в синовиальной ткани, с последующим ростом концентрации в синовиальной жидкости и сыворотке крови, коррелирующей с активностью заболевания, что стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участие в запуске ассоциированного с синовиальным воспалением неоангиогенеза, активацию макрофагов и индукцию синтеза многих других ЦК, хемокинов, матриксных металлопротеиназ и ферментов, способствующих деструкции хряща и костной ткани [14, 26]. В своей работе Авдеева А.С. и соавт. (2015) отмечают факт взаимосвязи показателей цитокиновых сетей с такими факторами, как активность заболевания, уровнем аутоантител и степенью деформации суставов у пациентов. Высокий уровень ИЛ-6 и хемокина IP-10 отмечался в группе пациентов с высокой активностью патологического процесса. В группе пациентов со значением уровня IgG более 45 МЕ/мл таких цитокинов как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), ФНО- $\alpha$ , а также хемокинов, и, наконец, в группе пациентов с эрозивным поражением суставов была отмечена положительная корреляционная связь

количества эрозий с уровнем ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,3$ ;  $p=0,004$ ) и васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) ( $r=0,4$ ;  $p=0,007$ ) [1]. Феофанова Е. В. и соавт. (2013) отмечают, что ВЭФР может быть использован как информативный критерий при оценке активности воспалительного процесса при РА [34]. В оценке степени активности воспаления также, по мнению Пачкуновой М.В. и соавт. (2014), большое значение имеет ФНО- $\alpha$  – при наблюдении уровня ЦК (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) у группы из 80 пациентов были отмечены достаточно высокие значения, что позволяет утверждать их важное клиническое (нарастание концентрации ФНО- $\alpha$  характеризуется увеличением риска возникновения внесуставных проявлений болезни и обуславливает большую активность воспалительного процесса, а увеличение концентрации ИФН- $\gamma$  достоверно связано с активностью воспалительного процесса и продолжительностью заболевания более 1 года и приводит к снижению КЖ и функционального статуса больных) и прогностическое значение (перспективы использования в качестве дополнительных лабораторных тестов для диагностики РА и оценки активности воспалительного процесса) [28]. В дополнение к работе Пачкуновой М.В. и соавт. можно привести исследование, проведенное Nakajima A. и соавт. (2016). Были проанализированы уровни экспрессии мРНК ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17 и корреляционные взаимодействия между этими цитокинами (попарно), производилось сравнение уровней экспрессии цитокинов как у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , так и у тех, кто получал обычные противоревматические лекарственные средства. Уровни экспрессии ФНО- $\alpha$  коррелировали с ИФН- $\gamma$ , а также наблюдались отрицательные корреляционные связи между парами цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17, ИЛ-17 и ИФН- $\gamma$ . В данном случае понимание характера выработки этих цитокинов может быть полезно в отдаленной перспективе при цитокиновом целевом лечении РА биологическими противоревматическими лекарственными средствами [46].

На данный момент этиология РА неизвестна, но существуют предположения о важной роли экзогенных (инфекционные и неинфекционные) и эндогенных факторов (цитрулиновые белки и пептиды). Роль экзогенных факторов в данном контексте можно охарактеризовать, как вторичную, так как степень их участия зависит от генетической предрасположенности [11]. Тем не менее нельзя отрицать важное патогенетическое значение инфекционных агентов. Говоря об экзогенных инфекционных факторах развития РА, необходимо упомянуть исследование уровня цитокинов у пациентов с РА, ассоциированным с *Chlamydia trachomatis*, опубликованное Рябцевой Т.В. и соавт. в 2014 году. Цитокиновый профиль у данных больных демонстрировал высокие значения ИЛ-6 и низкие ИЛ-2 и характеризовался Th2-направленностью. Также определяли уровень ИЛ-6 и ИЛ-2 в группе пациентов, у которых *S. trachomatis* выявлена на данный момент не была, но встречалась в анамнезе, значения ИЛ-6 и ИЛ-2 в этой группе превышали таковые в группе с РА и *S. trachomatis* [30]. Арлеевская М.И.

и соавт. (2013) отмечают, что высокий уровень сывороточных цитокинов в период отсутствия клинико-лабораторных признаков может быть одним из патогенетических факторов развития раннего РА, а стимуляция их продукции, возможно, опосредована частыми и продолжительными эпизодами банальных инфекций и неадекватным подавлением их синтеза в период реконвалесценции [3].

Достаточно большой интерес как научный, так и клинический представляет исследование уровня ЦК у больных РА при наличии сопутствующих заболеваний и с позиций коморбидной патологии. Лисицыной Т.А. и соавт. (2013) было проведено исследование, целью которого было определить взаимосвязь между депрессивными расстройствами, когнитивными нарушениями, болью и изменениями концентрации провоспалительных ЦК (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) у пациентов с РА. В итоге был подтвержден факт ассоциации увеличения уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 у пациентов с депрессивными расстройствами и когнитивными нарушениями (роль хронического воспаления в патогенезе данных заболеваний). Помимо этого высокие значения ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  положительно коррелировали с усталостью (шкала FSS) и болью (шкала BPI) [24]. Особенности дисбаланса цитокинового профиля при сочетании РА со спондилоартритом достаточно хорошо освещены в работе Лебединской О.А. и соавт. (2016). Согласно результатам исследования, данный клинический «тандем» характеризуется достоверно более высокими в сравнении со здоровыми лицами показателями ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактного протеина [23]. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее актуальной проблемой современной медицины. Основными в структуре заболеваемости являются ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь, и первое место среди причин развития данных патологий занимает атеросклероз [22]. Сочетание в анамнезе пациентов аутоиммунных заболеваний (РА, псориаз) и атеросклероза характеризуется высокой смертностью, и в связи с этим фокус внимания научного обращен на изучение общих аспектов патогенеза атеросклероза и аутоиммунной патологии, а именно на взаимосвязь между механизмом интеграции липидов и иммунным ответом. Исходя из этого, можно сказать, что понимание роли цитокиновых сетей и оценки их влияния в данном контексте позволяет нам сформировать совокупность критериев выбора препаратов (антиатерогенный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты) [39]. Комендантова Н.С. и соавт. (2013) в своём исследовании отмечают факт значительного повышения уровней ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 у больных РА, указывающий на выраженность хронического аутоиммунного воспаления и тенденцию повышения уровня кардиоваскулярного риска [19]. В 2013 году Шилкиной Н.В. и Бутусовой С.В. была установлена положительная взаимосвязь между значениями шкал активности ревматических заболеваний (РА-DAS28 и красная

волчанка – SLAM, SLEDAI) и маркерами эндотелиальной дисфункции – рост активности ревматических заболеваний сопровождался прогрессированием дисфункции эндотелия [40]. Князева Л.И. и соавт. (2014) утверждают, что результаты цитокинового повреждения при РА могут варьировать в зависимости от длительности течения РА, гиперпродукция ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  на ранних стадиях РА приводит к дисфункции эндотелия в большей степени на микроциркуляторном уровне, а избыточная продукция ИЛ-6 в сочетании с С-реактивным белком (СРБ) при длительности течения заболевания более 2 лет потенцирует развитие макрососудистой эндотелиальной дисфункции, причём в большей степени у пациентов с серонегативным по ревматоидному фактору/антителам циклическому цитруллинированному пептиду РА [18].

По мнению Джиджихия К.М. и соавт. (2013), дисфункцию эндотелия сосудов можно считать отдельным звеном патогенеза артериальной гипертензии [10], а Усачева М.Н. и Солоденкова К.С. отмечают присутствие положительной корреляционной связи уровня системного иммунного воспаления и активности РА со степенью артериальной гипертензии [33].

Согласно современным источникам ДОА является хроническим дегенеративным заболеванием суставов, сопровождающимся прогрессирующей деструкцией хряща, утолщением субхондральной кости, формированием остеофитов, дегенеративными изменениями в структуре связок и менисков и гипертрофией суставной капсулы. ДОА является мультифакторным заболеванием и среди возможных факторов риска ДОА выделяют пожилой возраст, ожирение, наследственность и травмы суставов. Отдельное положение в структуре причин развития ДОА занимает цитокиновое повреждение [42].

Патогенез ДОА выглядит следующим образом:

1. Снижение сопротивляемости матрикса нагрузке вследствие потери протеогликанов;
2. Истончение поверхностных слоев хряща;
3. Разволокнение пластинки;
4. Образование трещин вплоть до полного исчезновения хряща.

В течение ДОА имеют значение такие представители семейства ЦК как ИЛ-1 $\beta$ , -4, -6, -17, -18 и ФНО- $\alpha$ . В хондроцитах действие этих ЦК приводит к повышению синтеза протеаз, снижению синтеза протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, прогрессированию процессов катаболизма в хряще и усилению разрушения компонентов хрящевого матрикса. На сегодняшний день мнения исследователей все больше сходятся в том, что развитие ДОА начинается хроническим синовитом, субхондральной кости и связочном аппарате. Воспаление в этих структурах приводит к возникновению синовита, остита, энтезитов. В исходе воспаления – формирование остеофитов и деструкция суставной

поверхности. Исходя из этого, можно сделать выводы о значимости медиаторов воспаления, чье влияние распространяется на все ткани сустава [4, 41]. Несмотря на то, что остеоартроз нельзя назвать артропатией в привычном понимании это термина, ввиду отсутствия в синовиальной жидкости нейтрофилов и системного воспаления, однако несомненна роль ЦК в резорбции хряща при данном заболевании [13]. ИЛ-1 $\beta$  можно назвать основным провоспалительным ЦК, для которого характерно многообразие биологических функций, в частности вазодилатирующий эффект за счет активации простагландинов и оксида азота, стимуляция синтеза прокоагулянтов и активация адгезионных молекул, подавление синтеза альбумина, стимуляция секреции белков «острой фазы», стимуляция коллагеназы и индукция гиперкальциемии, блокирование функции гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, а также ИЛ-1, что приводит к выраженной индукции синтеза всех провоспалительных ЦК – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-2, колониестимулирующего фактора – гранулоцитов-моноцитов, ИЛ-4, что проявляется активацией как клеточного, так и гуморального иммунного ответа [38]. ИЛ-4 – это противовоспалительный ЦК, которому принадлежит ключевая роль в регуляции клеточной активности. Также он активирует пролиферацию и повышает функциональную активность В-лимфоцитов, а также индуцирует продукцию IgE и IgG активированными В-лимфоцитами, стимулируя гуморальное звено иммунитета [16]. Основываясь на данных исследования Копыловой Д.А. (2012) по уровню ИЛ-4 у больных ДООА ей отмечена отрицательная корреляционная связь между концентрацией ИЛ-4 и выраженностью болевого синдрома (индекс WOMAC, альгофункциональный индекс Лекена, индекс ВАШ), а также перспективность использования ИЛ-4 в качестве индикатора тяжести проявлений ДООА [20]. ИЛ-6 также является провоспалительным ЦК (одним из наиболее активных), и повышение его концентрации всегда сопровождает активное течение воспалительного процесса [32]. ИЛ-17 можно назвать своего рода «посредником» между адаптивным и врожденным иммунитетом, а также он является индуктором таких провоспалительных факторов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . ИЛ-18 является регуляторным ЦК и является костимулятором продукции ИФН- $\gamma$  Т-клетками, а также стимулирует высвобождение ИЛ-2, пролиферацию и перфорин-опосредованную активность натуральных киллеров и, по мнению Анисимовой Н.Ю. и соавт. (2011), ИЛ-18 является весьма значимым в течение воспалительного процесса [2]. ФНО- $\alpha$  играет важную роль в процессе иммунорегуляции, развитии воспаления и нарушениях гемодинамики при различных заболеваниях (инфекционной и неинфекционной природы), является индуктором апоптоза (путем активации каспаз-3 или каспаз-8) и может быть использован в комплексном анализе в качестве неспецифического маркера для оценки степени воспалительного процесса в динамике [35].

Понимание механизма цитокин-индуцированного воспаления может быть полезно для предупреждения осложнений. Чепелева М.В. и соавт. (2014) исследовали частоту развития асептической нестабильности у пациентов, перенесших операцию эндопротезирования коленного сустава и установили, что наиболее высокий коэффициент корреляции наблюдался у таких показателей как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [36]. Larsson S. et al. отмечают связь уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  с прогрессированием остеоартрита у пациентов с перенесенной менискэктомией в анамнезе [44]. Опираясь на эти данные, можно утверждать диагностическую ценность вышеназванных ЦК в диагностике и лечении пациентов с ДОА.

Сопутствующая патология при ДОА интересна в первую очередь своим влиянием на цитокиновый профиль. Журавлева Л.В. и Олейник М.А., имея данные об уровне ЦК у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, остеоартрозом и ожирением, отмечают, что наиболее высокие значения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) были зарегистрированы в группе больных с диагнозом остеоартроз и сахарный диабет 2 типа и ожирение. Высокие концентрации ЦК в этом случае коррелировали с более тяжелыми рентгенологическими изменениями, большей функциональной недостаточностью и более выраженным болевым синдромом, что очевидно говорит об их влиянии на деградацию суставного хряща, развитие воспаления в суставе и выраженность болевого синдрома при ДОА [12]. Говоря о коморбидном ожирении, нельзя не упомянуть способность подкожно-жировой клетчатки к секреторной активности. Лептин является своего рода маркером ожирения, так как его содержание увеличивается параллельно с индексом массы тела. При развитии лептиновой десенсibilизации концентрация лептина в крови достаточно высока, но главный эффект лептина – снижение аппетита не реализуется [21]. По мнению Sartori-Cintra A. R. и соавт. (2014), лептиновая десенсibilизация играет важную роль в патогенезе ДОА, оказывая влияние на ЦК (положительные корреляции с уровнями ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , индукция транскрипции супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS3)) [47]. Также нашлось место в структуре коморбидных состояний гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь у больных ДОА может являться весьма неблагоприятным прогностическим фактором. По мнению Бычкова А.А. и Бычковой Н.Г. (2015), у пациентов с гипертонией и ДОА отмечается цитокиновый дисбаланс [6]. Цель их научной работы заключалась в оценке изменений показателей иммунного и цитокинового статуса у больных артериальной гипертонией с ДОА в динамике комплексного лечения, и полученные данные выглядели следующим образом: содержание ФНО- $\alpha$  было выше величины у здоровых лиц в 2,66 раза, ИЛ-1 $\beta$  в 2,65 раз, ИЛ-6 в 6,29 раза, ИЛ-8 в 2,2 раза, и помимо это было обнаружено компенсаторное снижение противовоспалительного ИЛ-4 в 1,9 раза. Анализируя результаты своей исследовательской работы, ученые говорят о том, что у больных гипертонической

болезнью при ее сочетании с ДОА наблюдаются изменения в иммунной системе, проявляющиеся иммуновоспалительными и аутоиммунными реакциями. И даже несмотря на проведенное комплексное лечение, уровень ЦК у пациентов с сопутствующей патологией ДОА и АГ по сравнению с группой здоровых лиц снизился незначительно. Ко всему прочему в материалах исследования сообщается, что у больных было зарегистрировано высокое количество активированных лимфоцитов с фенотипами CD25+, HLA-DR+, CD54+, CD95 +. Появление этих в периферической крови может говорить о развитии иммунного ответа, обусловленного действием цитокина ИЛ-1. Нет сомнений в том, что значительную роль в повышении содержания активированных субпопуляций у больных сыграли и морфологические изменения в органах – мишенях гипертонии – почки, сердце, сосуды, поражение которых сопровождается аутоиммунизацией к собственным тканям.

Патогенез РА и ДОА имеет достаточно много общих аспектов. В частности то, что повышение уровня ЦК в синовиальной жидкости является основной причиной прогрессирования воспаления суставов при РА и остеоартрите. Наиболее важным звеном в развитии воспалительного процесса в данном случае является экспрессия ЦК, металлопротеиназ и синовиоцитов на фоне низкой активности SOCS, чьей функцией является отрицательная регуляция JAK/STAT [45]. Изучение эффектов ЦК и их взаимодействия непосредственно в полости сустава при различных артропатиях представляет огромный интерес для ученых. Будучи заинтересованными связью синовиального ИЛ-17 и продукцией IgA слизистыми Elicabe R.J. и соавт. (2017) провели эксперимент, главной целью которого являлась характеристика данной связи и понимание ее механизма. Проводилось изучение *invitro* синовиальной жидкости (пунктата) пациентов с РА, остеоартритом и спондилоартритом. В ходе работы определялись концентрации ИЛ-17, ИЛ-6, IgA, BAFF (В-клеточный фактор активации), трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (ТФР -  $\beta$ 1) и антиэндотоксиновых антител (анти-ЛПС-IgA), осуществлялось внешнее воздействие на экспериментальную среду путем введения бактериальных антигенов. По итогам данной работы была установлена положительная связь между уровнем ИЛ-17 и продукцией анти-ЛПС-IgA в суставе, не зависящая от уровня ИЛ-6, концентрация в синовиальной жидкости ТФР- $\beta$ 1 и BAFF коррелировала с уровнем анти-ЛПС-IgA и общим IgA, при блокаде продукции ИЛ-17 достоверно уменьшалось содержание ТФР- $\beta$ 1 и анти-ЛПС-IgA. Подводя итог, можно отметить, что ТФР- $\beta$ 1, BAFF и бактериальные антигены являются в данном случае своего рода детерминантами воздействия ИЛ-17 на продуцирование IgA. Данную работу можно смело назвать очередным шагом в понимании патогенеза воспалительных заболеваний суставов [43]. Помимо цитокинов синовиоцитами в ходе РА и ДОА продуцируются хемокины, такие как хемоаттрактные ЦК, которые



представляют собой небольшие катионные белковые молекулы, синтезирующиеся в клетках и тканях в ходе иммунной реакции организма на появление патогена, аллергена, повреждение и контролирующие природу и величину инфильтрации иммунных клеток. Все хемокины можно дифференцировать на 4 группы:

1. CCL (CCL1-CCL28);
2. CXC (CXCR или CXCL);
3. C (XCL1 bXCL2); 4. CX3C (CX3CL1) [17].

Маслянский А.Л. и соавт. (2016) отмечают уникальность спектра ЦК и хемокинов в синовиальной жидкости для дифференциальной диагностики таких заболеваний как РА и ДОА, осложненного вторичным артритом, в частности хемоаттрактант В-клеток и CXCR5, а также возможное значение В-клеточного звена (повышение экспрессии м-РНК фактора, продуцируемого стромальными клетками в патогенезе ДОА [25].

Итак, основываясь на мнении различных авторов, как российских, так и зарубежных, мы можем с уверенностью отметить важность цитокинового звена в патогенезе РА и ДОА. Изучение цитокиновых сетей и изменений в их структуре, анализ корреляционных связей между изменениями концентраций ЦК относительно друг друга, а также в сочетании с другими различными факторами, непосредственно актуализированными в процессе диагностики и лечения пациента, является перспективным направлением современной медицины. Разработка и совершенствование медикаментозных препаратов, способных точно воздействовать на тех или иных представителей цитокинового спектра, позволит в корне изменить подход к лечению РА и ДОА, так как, эффективно воздействуя на основное звено патогенеза, можно изменить ход заболевания и тем самым увеличить шансы пациента на выздоровление.

### Список литературы

1. Авдеева А.С. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите /А. С. Авдеева, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова и [др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 4. – С. 385-390.
2. Анисимова Н.Ю. Интерлейкин-17 и интерлейкин-18, как биомаркеры сепсиса у онкологических больных / Н.Ю. Анисимова, Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова и [др.] // Вестник службы крови России. – 2011. – № 4. – С. 30-33.

3. Арлеевская М.И. Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязь с инфекциями / М.И. Арлеевская, Е.А. Таха, А.Г. Габдулхакова и [др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 3(79). – С. 71-75.
4. Балабанова Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания /Р.М. Балабанова // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 95-98.
5. Бурдули Н.Н. Внутривенное лазерное облучение крови при ревматоидном артрите: динамика показателей цитокинового профиля и активности заболевания / Н.Н. Бурдули, Н. М. Бурдули // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 3 (35). – С. 199-202.
6. Бычков О.А. Особенности иммунного и цитокинового статуса в динамике лечения больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом / О.А. Бычков, Н.Г. Бычкова // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – № 44-45. – С. 11-17.
7. Вакуленко О.Ю. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом / О.Ю. Вакуленко, Д.В. Горячев, О.А. Кричевская и [др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №51(6). – С.671-679.
8. Воронина М.С. Диагностические маркеры и цитокиновый профиль при ревматоидном артрите на фоне базисной терапии / М.С. Воронина, А.А. Виноградов, Н.П. Шилкина // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 5(54). – С.30-33.
9. Ганиева Ж.А. Оценка уровней цитокинов и их взаимосвязь с диагностическими маркерами ревматоидного артрита / Ж.А. Ганиева, С.Н. Маммаев, Л.Г. Джаватханова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 74-75.
10. Джиджихия К.М. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / К.М. Джиджихия, В.К. Синявцева, З.М. Джиджихия и [др.] //Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11-3. – С.261-262.
11. Дядык А.И. Ревматоидный артрит: диагностика, клиника, лечение / А.И. Дядык, И.И. Здиховская, Н.И. Шпилевая // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 19 (476). – С. 24-31.
12. Журавлева Л.В. Влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их с цитокинами / Л.В. Журавлева, М.А. Олейник // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2015. – Т. 30. – № 10 (207). – С. 26-34.

13. Забелло Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т.В. Забелло, А.М. Мироманов, Н.А. Мироманова // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1-9. – С.1970-1976.
14. Занин С.А. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы / С.А. Занин, А.Х. Каде, Д.В. Кадомцев и [др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 1; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26133> (дата обращения: 13.03.2017).
15. Иголкина Е.В. Современные представления о формировании механизмов болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. рациональная фармакотерапия / Е.В. Иголкина // *Современная ревматология*. – 2014. – № 3. – С.66-72.
16. Калиниченко Л.С. Воздействие интерлейкина-4 на антиоксидантную защиту головного мозга крыс при остром эмоциональном стрессе / Л.С. Калиниченко, С.С. Перцов, Е.В. Коплик // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2013. – № 7. – С. 13-16.
17. Карагодин В.П. Белки-хемокины: роль в канцерогенезе и воспалении / В.П. Карагодин, А.А. Мельниченко, А.Н. Орехов // *Патогенез*. – 2015. – Т. 13. – № 4. – С.28-33.
18. Князева Л.И. Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите /Л.И. Князева, Н.С. Мещерина, Л.А. Князева // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – № 2. – С. 63-67.
19. Комендантова Н.С. Цитокиновый профиль у больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией /Н.С. Комендантова, Ю.В. Кулаков, А.А. Синенко и [др.] // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2013. – № 3. – С.47-48.
20. Копылова Д.А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением уровня интерлейкина-4 крови /Д. А. Копылова // *Сибирский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 27. – № 2. – С. 74-77.
21. Крючкова, О. Н. Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения / О. Н. Крючкова, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди // *Крымский терапевтический журнал*. – 2012. – № 1 (18). – С. 33-36.
22. Куранов, А.А. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Куранов, М.С. Балеев, Н.Н. Митрофанова // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10-6. – С. 1234-1238.
23. Лебединская, О.А. Сравнительный анализ концентрации некоторых провоспалительных цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом и аксиальными спондилоартритами / О.А. Лебединская, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина и [др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54. – № 1. – С. 119-120.

24. Лисицына, Т.А. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина и [др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51(3). – С.261-266.
25. Маслянский, А.Л. Сравнение диагностической информативности определения мрнк некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом / А.Л. Маслянский, Д.А. Жебрун, А.Г. Титов и [др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 1. – С. 10-15.
26. Новиков, А.А. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, А.Н. Герасимов и [др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – № 6. – С. 591-595.
27. Парамонова, О.В. Современные взгляды на терапию ревматоидного артрита / О.В. Парамонова, Е.Г. Коренская, Л.Н. Шилова и [др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т.25. – № 2. – С. 54-58.
28. Пачкунова, М.В. Изучение некоторых цитокинов крови у больных ревматоидным артритом: клиничко-иммунологические взаимосвязи / М.В. Пачкунова, Т.Г. Данилова, Е.В. Феофанова // Медицинская иммунология. – 2014. – № 3. – С. 273-280.
29. Пилипович, А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты / А.А. Пилипович // РМЖ. – 2016. – Т.24. – № 7. – С. 464-468.
30. Рябцева, Т.В. Содержание цитокинов у больных ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *chlamydia trachomatis* / Т.В. Рябцева, Т.М. Талако, Н.Ф. Сорока // Здоровоохранение. – 2014. – № 2. – С. 10-14.
31. Самойлов, В.В. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза / В.В. Самойлов, А.М. Мироманов, С.И. Самойлова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 119-125.
32. Тиликин, В.С. Влияние ТЭС-терапии на динамику интерлейкина 4, 6, 10 у больных с острым пиелонефритом / В.С. Тиликин, А.Х. Каде, В.П. Лебедев и [др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4-1. – С. 129-132.
33. Усачева, М.Н. Особенности течения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите на фоне антицитокиновой терапии / М.Н. Усачева, К.С. Солоденкова // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 280-282.
34. Феофанова, Е.В. Состояние васкуло-эндотелиального фактора роста при ревматоидном артрите / Е.В. Феофанова, Н.И. Коршунов, Т.Г. Данилова и [др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 2. – С. 13-19.

35. Цветикова, Л.Н. Роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  в развитии оксидативного стресса и воспаления /Л.Н. Цветикова, Д.А. Атякшин, Н.В. Лобеева // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. – 2015. – № 61. – С. 20-23.
36. Чепелева, М.В. Показатели иммунитета у пациентов с асептической нестабильностью коленного сустава / М.В. Чепелева, О.К. Чегуров, Е.И. Кузнецова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – № 8. – С. 18-21.
37. Чичасова, Н.В. Лечение хронических заболеваний суставов / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2012. – № 2. – С.89-98.
38. Чубенко, В.А. Иммуноterapia на основе цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, TNF, KCF, интерфероны) / В.А. Чубенко // Практическая онкология. – 2016. – № 2. – С.99-109.
39. Ширинский, И.В. Аутоиммунные заболевания и атеросклероз - проблемы лечения / И. В. Ширинский, О.А. Половникова, В.С. Ширинский // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2012. – № 3-2 (85). – С. 358-362.
40. Шилкина, Н.П. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматического профиля / Н. П. Шилкина, С.В. Бутусова // Клиническая медицина. – 2013. – Т.91. – № 4. – С.58-61.
41. Шостак, Н.А. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению / Н.А. Шостак, Н. А. Правдюк // Ревматология. – 2016. – № 22. – С.1476-1480.
42. Chen, D. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism / D. Chen, J. Shen, W. Zhao et al. // Bone Research. – 2017. – № 5. – PP. 16044. doi:10.1038/boneres.2016.44.
43. Elicabe, R.J. Association between IL-17 and IgA in the joints of patients with inflammatory arthropathies/ R. J. Elicabe, J. E. Silva, M. N. Dave et al // BMC Immunology. – 2017. – № 18. – P. 8. doi:10.1186/s12865-017-0189-9.
44. Larsson, S. Interleukin – 6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy / S. Larsson, M. Englund, A. Struglics // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. – № 23 (11). – PP. 1906-1914. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.035.
45. Malemud, C.J. Negative Regulators of JAK/STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis / C.J. Malemud // International Journal of molecular sciences. – 2017. – № 18 (3). – P. 484. doi: 10.3390/ijms18030484.
46. Nakajima, A. Relative expression and correlation of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , and interleukin-17 in the rheumatoid synovium / A. Nakajima et al. // Clin. Rheumatol. – 2016. – № 35 (7). – PP. 1691-1697.

47. Sartori-Cintra, A.R. Obesity versus osteoarthritis: beyond the mechanical overload / A.R. Sartori-Cintra, P. Aikawa., D.E.C. Cintra // *Einstein*. – 2014. – № 12 (3). – PP. 374-379.
48. Tan, Y. Cytokine Imbalance as a Common Mechanism in Both Psoriasis and Rheumatoid Arthritis / Y. Tan, Q. Qi, C. Lu et al // *Mediators of Inflammation*. – 2017; 2017: 2405291. doi: 10.1155/2017/2405291.
49. Wysocka-Skurska, I. Evaluation of Quality of Life in Chronic, Progressing Rheumatic Diseases Based on the Example of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis / I. Wysocka-Skurska, M. Sierakowska, W. Kułak // *Clinical Interventions in Aging*. – 2016. – № 11. – PP. 1741-1750.