

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ЛЕЧЕНИЯ

© Новикова Л.А., Донцова Е.В., Кураносов А.Ю., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А., Воронькова Н.А.

**Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко  
(ВГМУ им. Н.Н. Бурденко)**

Россия, 394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

**Цель** – изучение динамики показателей цитокинового профиля крови у больных с псориатическим артритом и метаболическим синдромом при комплексном лечении с применением тофацитиниба и различных видов физиотерапевтического воздействия.

**Материалы и методы.** Работа выполнена с участием 230 больных псориатическим артритом с признаками метаболического синдрома (средний возраст  $55,3 \pm 7,0$  лет; 111 мужчин и 119 женщин). Пациенты были распределены на пять групп: первая группа получала стандартную медикаментозную терапию (Ст), вторая – Ст и тофацитиниб (Тоф+Ст), третья – Ст и надвенное лазерное облучение крови (НЛОК+Ст), четвертая – Ст и фототерапию (Фт+Ст), пятая – комбинированное лечение (Тоф+НЛОК+Фт+Ст). Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови больных определяли методом иммуноферментного анализа до лечения, а также через 3 и 6 месяцев от его начала.

**Результаты.** Установлено, что стандартное лечение не вызывало достоверных изменений всех исследованных показателей на всех сроках наблюдения. В остальных группах через 3 месяца после начала лечения наблюдалось достоверное снижение в крови уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  на фоне повышения содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 при наибольшей выраженности в группе Тоф+НЛОК+Фт+Ст. В данной группе показатели содержания цитокинов достоверно отличались от таковых при остальных видах лечения на всех сроках наблюдения. Данный факт может свидетельствовать о суммации эффектов различных видов лечебного воздействия при воздействии на разные патогенетические звенья заболевания. При этом во всех группах больных не выявлено достоверных различий при сравнении их показателей через 3 и 6 месяцев после начала лечения, что свидетельствует об отсутствии значимых изменений в их динамике в течение данного периода.

**Заключение.** Использование только стандартного лечения у больных псориатическим артритом с метаболическим синдромом не изменяло уровни в крови исследованных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Применение дополнительного медикаментозного (тофацитиниб) и немедикаментозного (лазеротерапия, фототерапия) воздействий на фоне стандартной терапии вызывало достоверные изменения исследованных показателей на всех сроках наблюдения при наиболее выраженном эффекте в подгруппе больных с комплексным применением наряду со стандартным лечением тофацитиниба, лазеротерапии и фототерапии.

**Ключевые слова:** псориатический артрит; метаболический синдром; цитокины; лечение; тофацитиниб; надвенное лазерное облучение крови; фототерапия.

**Новикова Любовь Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-3465-8348. E-mail: [novla17@inbox.ru](mailto:novla17@inbox.ru) (автор, ответственный за переписку).

**Донцова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-6119-2120. E-mail: [ledn89@mail.ru](mailto:ledn89@mail.ru)

**Кураносов Андрей Юрьевич** – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко г. Воронеж. ORCID iD: 0009-0008-1394-6731. E-mail: [bigis1301@mail.ru](mailto:bigis1301@mail.ru)

**Борзунова Лариса Николаевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-8606-9006. E-mail: [lnborzunova@mail.ru](mailto:lnborzunova@mail.ru)

**Бахметьев Андрей Алексеевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: /0009-0001-0548-8944. E-mail: [adrbmv@yandex.ru](mailto:adrbmv@yandex.ru)

**Воронькова Наталья Александровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0003-3716-233X. E-mail: [shurinova-nata@mail.ru](mailto:shurinova-nata@mail.ru)

В настоящее время псориаз рассматривается как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов [1]. Одним из наиболее клинически значимых проявлений системного характера воспаления при псориазе является поражение суставов – псориатический артрит (ПсА) [2].

Псориаз и ПсА считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых

происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующими гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ряда хемокинов [3]. Одним из частых коморбидных состояний при псориазе является метаболический синдром (Мс), который значительно чаще встречается у больных псориазом по сравнению с общей популяцией [4-8].

Раскрытие гетерогенных патогенетических механизмов ПсА позволило обосновать применение биологических и низкомолекулярных препаратов, способных сдерживать прогрессирование поражения костно-суставных тканей и повышать качество жизни пациентов [9]. Открытие ключевой роли системы ИЛ-23/ИЛ-17 при ПсА привело к разработке новых таргетных методов лечения псориатической болезни, основанных на целенаправленном применении синтетических ингибиторов янус-киназы (JAK) [10]. Ингибирование JAK может подавлять/ослаблять сигнальные эффекты множества цитокинов и факторов роста на клетки-мишени. Первым ингибитором янус-киназ, зарегистрированным для лечения бляшечного псориаза и ПсА, стал тофацитиниб – селективный иммунодепрессант, ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 типа и в меньшей степени тирозин-киназу-2, что модулирует передачу сигналов JAK-зависимых цитокинов, результатом чего является подавление воспалительного процесса, лежащего в основе иммуновоспалительных заболеваний. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях была продемонстрирована его эффективность в отношении артрита [11].

Важно отметить, что широко используемые в лечении заболеваний суставов физиотерапевтические методы способны уменьшить болевой синдром, мышечный спазм, воспалительные процессы, улучшить микроциркуляцию и трофику тканей [12]. Так, фототерапия с использованием ультрафиолетовых волн является хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения псориаза благодаря снижению активности дендритных клеток и ингибированию активации Т-лимфоцитов-эффекторов [13]. В практике широкое распространение получили методы узкоспектральной УФВ-терапии с пиком эмиссии на длине волны 311 нм. Однако, несмотря на то, что эффективность УФВ-терапии убедительно доказана при лечении пациентов с псориазом, при ПсА имеются лишь единичные сообщения о применении данной методики [14]. Также достаточно перспективным является применение комплексной терапии больных с ПсА с применением методик лазеротерапии, обладающей уникальными патогенетическими механизмами действия [12]. Широко применяется в лечении пациентов низкоинтенсивное лазерное излучение [15], обладающее иммунокорректирующим действием [16]. Однако до сих пор не изучена эффективность комплексной терапии псориатического артрита с применением наряду со стандартной медикаментозной терапией JAK-ингибитора тофацитиниба, а также фото- и лазеротерапии.

Целью данной работы являлось изучение динамики показателей цитокинового профиля крови у больных с псориатическим артритом и

метаболическим синдромом при комплексном лечении с применением тофацитиниба и различных видов физиотерапевтического воздействия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с участием 375 человек (на основании добровольного согласия), из которых 230 больных псориатическим артритом с признаками метаболического синдрома (средний возраст  $55,3 \pm 7,0$  лет; 111 мужчин и 119 женщин). Критериями включения больных в исследование являлись возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз «вульгарный псориаз и псориатический артрит», обострение заболевания на момент обследования, наличие рецидивов Пс и ПсА не менее трех раз в год, наличие не менее пяти болезненных и пяти припухших суставов, отсутствие базисной терапии ПсА в течение 28 дней до включения в исследование, наличие сопутствующего метаболического синдрома, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: возраст моложе 18 лет, атипичные формы Пс (пустулезный, эритродермический, экссудативный), наличие сопутствующих тяжелых инфекционных и соматических заболеваний в стадии декомпенсации, заболевания нервной системы с нарушенной возбудимостью, заболевания кроветворной системы, гипертиреоз, беременность во всех сроках и период грудного вскармливания, фотодерматозы и повышенная чувствительность к солнечным лучам, психические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания, применение иммулотропных средств в последние 30 дней до начала исследования, вероятная неспособность больного выполнить требования протокола, противопоказания к назначению лекарственных препаратов, лазерной терапии и узкополосного средневолнового излучения (УФВ-311 нм), алкогольная или лекарственная зависимость. Больные находились на лечении в дерматологическом и терапевтическом отделениях круглосуточного стационара.

В зависимости от вида лечения все больные с ПсА и Мс методом простой рандомизации были разделены на 5 групп. Первая группа (45 больных) получали только стандартную медикаментозную терапию (Ст), во второй группе (46 больных) наряду со стандартной терапией получали тофацитиниб (Тоф+Ст), в третьей группе (47 больных) проводили стандартную медикаментозную терапию и надвенное лазерное облучение крови (НЛОК+Ст), в четвертой группе (47 больных) – стандартное медикаментозное лечение и фототерапию (Фт+Ст), в пятой группе (45 больных) – комбинированное лечение, включающее стандартную медикаментоз-

ную терапию, тофацитиниб, надвенное лазерное облучение крови и фототерапию (Тоф+НЛОК+Фт+Ст).

Стандартная медикаментозная терапия псориаза согласно клиническим рекомендациям по лечению псориаза (2008 г.) и псориатического артрита (2017 г.) включала нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, метотрексат, фолиевую кислоту, средства для наружного применения (топические глюкокортикоидные комбинированные препараты) на пораженные участки кожи.

В лечении больных псориатическим артритом использован препарат «Тофацитиниб» (3-[(3R,4R)-4-метил-3-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-3-оксoproпанитрил) производства (АксельФарм, ООО (Россия)), прием которого в таблетированной форме осуществлялся внутрь в дозе 10 мг 2 раза в сутки независимо от приема пищи на протяжении 6 месяцев.

Для проведения лазеротерапии использовали лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК» (НИЦ «Матрикс», Россия). Проводили надвенное лазерное облучение крови (в проекции локтевых сосудов) по модифицированной методике «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009). Лазеротерапию применяли со 2-го дня поступления больного в стационар, после уточнения диагноза, степени тяжести заболевания и выявления противопоказаний к лечению, по правилам, предусмотренным «Санитарными нормами устройства и эксплуатации лазеров № 5804 - 91» (1992). Соблюдая хронобиологический подход в лечении больных, процедуры проводили 1 раз в сутки, в одно и то же время 2 часа с учетом циркадного ритма.

Надвенное лазерное облучение крови (НЛОК) проводили с помощью излучающей головки КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5 мВт и длиной волны 0,63 нм и лазерным излучением красного диапазона ( $\lambda=0,89$  нм). Курс терапии составлял 30 процедур через день при длительности процедуры 20 минут (по 10 минут для каждой длины волны).

Фототерапию в виде узкополосного средневолнового излучения 311 нм (УФБ-311 нм) проводили с использованием аппарата Dermalight 1000 (Германия). Предварительно для расчета минимальной дозы облучения определялся тип кожи пациента. Общий курс лечения составлял 30 сеансов, проводимых через день.

Уровни интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10, -13, -17, -18, -23, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) перед началом лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA ver. 12.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли критерий Шапиро-Уилка ( $n<50$ ) и критерий Колмогорова-Смирнова ( $n>50$ ). Показатели с нормальным распределением представлены в виде  $M\pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  (standard deviation) – стандартное отклонение. При распределении отличным от нормального данные представлены в виде  $Me$  [25%; 75%] (медиана; верхняя и нижняя квартили). Для сравнения независимых выборок в случае нормального распределения признака использовали  $t$ -критерий Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, применяли  $U$ -критерий Манна-Уитни (две группы) или критерий Краскела-Уоллиса с последующей корректировкой Дана (три и более группы). Для сравнения зависимых групп в зависимости от типа распределения применяли  $t$ -критерий Стьюдента либо непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение долей проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона либо точного метода Фишера. Корреляционный анализ проводили с применением критерия Спирмена. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что лечение больных стандартной терапией не повлияло на уровни исследованных провоспалительных цитокинов в крови (табл. 1). При этом концентрация ИЛ-1 $\beta$  в крови больных в подгруппе НЛОК+Ст через 3 месяца лечения достоверно снижалась на 26,9% и на 6-й месяц – на 26,7%. Еще более значимое уменьшение концентрации ИЛ-1 $\beta$  имело место в подгруппах Фт+Ст (снижение соответственно на 46,4% и 47%) и Тоф+Ст (соответственно на 59,3% и 59,1%). В подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст отмечалось наиболее выраженное уменьшение уровня ИЛ-1 $\beta$  на 72,2% через 3 месяца лечения и на 71,6% – на 6-й месяц. Достоверное снижение концентрации ИЛ-6 наблюдалось в подгруппах НЛОК+Ст (на 24,6% через 3 месяца лечения, 24,5% – через 6 месяцев), Фт+Ст (соответственно на 49,1% и 50,1%), Тоф+Ст (на 67,6% и 66,9%). Наиболее низкий уровень ИЛ-6 наблюдался при проведении комбинированной терапии Тоф+НЛОК+Фт+Ст: через 3 месяца лечения снижение составило на 79,5%, через 6 месяцев – на 80,2%. В подгруппах Тоф+Ст, НЛОК +Ст, Фт+Ст и Тоф+НЛОК+Фт+Ст также отмечено снижение уровня ИЛ-8 на всех сроках наблюдения. При этом наиболее значительные сдвиги наблюдались при применении тофацитиниба (через 3 и 6 месяцев соответственно на 64,9% и 65,4%) и комбинированном медикаментозном и

Таблица 1

Table 1

Содержание ИЛ-1  $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ПсА с Мс при разных видах лечения, Ме [Q1; Q3]

The content of IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  and INF $\gamma$  in the blood serum of patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome during various types of treatment, Me [Q1; Q3]

| Показатель<br>Indicator                              | Срок<br>исследования<br>Term   | Ст                     | Тоф+Ст                  | НЛОК+Ст                 | Фт+Ст                   | Тоф+НЛОК+<br>Фт+Ст      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ИЛ-1 $\beta$ ,<br>пг/мл<br>IL-1 $\beta$ ,<br>pg/ml   | До лечения<br>Before treatment | 4.93<br>[4.68;5.12]    | 4.92<br>[4.65;5.06]     | 4.9<br>[4.69;5.12]      | 4.91<br>[4.69;5.19]     | 4.93<br>[3.22;5.13]     |
|                                                      | 3 месяца<br>3 month            | 4.93<br>[4.71;5.09]    | 2.0<br>[1.96;2.06]*     | 3.58<br>[3.37;3.7]*     | 2.63<br>[2.53;2.8]*     | 1.37<br>[1.29;1.49]*    |
|                                                      | 6 месяцев<br>3 months          | 4.96<br>[4.71;5.08]    | 2.01<br>[2.05;2.18]*    | 3.59<br>[3.39;3.83]*    | 2.6<br>[2.47;2.84]*     | 1.4<br>[1.3;1.49]*      |
| ИЛ-6,<br>пг/мл<br>IL-6, pg/ml                        | До лечения<br>Before treatment | 16.7<br>[14.24;18.9]   | 15.47<br>[13.78;16.65]  | 15.74<br>[13.96;16.87]  | 15.51<br>[13.89;17.07]  | 15.99<br>[14.12;17.25]  |
|                                                      | 3 месяца<br>3 month            | 15.57<br>[14.41;16.37] | 5.01<br>[4.83;5.19]*    | 11.87<br>[11.32;12.63]* | 7.9<br>[6.68;8.99]*     | 3.28<br>[3.14;3.45]*    |
|                                                      | 6 месяцев<br>3 months          | 15.5<br>[14.25;16.17]  | 5.12<br>[5.03;6.49]*    | 11.89<br>[10.2;13.66]*  | 7.6<br>[6.79;7.96]*     | 3.16<br>[2.13;4.6]*     |
| ИЛ-8,<br>пг/мл<br>IL-8, pg/ml                        | До лечения<br>Before treatment | 16.06<br>[13.36;19.73] | 16.66<br>[13.97;18.97]  | 15.95<br>[13.14;18.34]  | 17.11<br>[12.53;19.63]  | 17.3<br>[13.44;19.74]   |
|                                                      | 3 месяца<br>3 month            | 16.79<br>[13.02;19.03] | 5.85<br>[3.16;7.23]*    | 13.98<br>[12.99;15.37]* | 9.43<br>[7.02;10.83]*   | 3.36<br>[2.46;4.31]*    |
|                                                      | 6 месяцев<br>3 months          | 17.1<br>[13.56;18.75]  | 5.76<br>[3.28;7.41]*    | 14.02<br>[13.45;16.67]* | 9.45<br>[7.58;10.85]*   | 3.33<br>[3.1;3.54]*     |
| ФНО- $\alpha$ ,<br>пг/мл<br>TNF $\alpha$ ,<br>pg/ml  | До лечения<br>Before treatment | 22.13<br>[20.5;24.17]  | 22.67<br>[20.01;24.37]  | 22.39<br>[20.68;24.55]  | 23.33<br>[20.68;25.15]  | 22.43<br>[20.55;23.36]  |
|                                                      | 3 месяца<br>3 month            | 21.81<br>[19.25;24.45] | 6.8<br>[4.19;7.91]*     | 12.42<br>[9.26;14.25]*  | 8.82<br>[7.6;9.26]*     | 5.08<br>[3.8;5.69]*     |
|                                                      | 6 месяцев<br>3 months          | 21.49<br>[18.78;24.13] | 7.49<br>[6.73;8.31]*    | 12.22<br>[10.79;14.29]* | 8.92<br>[7.59;10.76]*   | 5.05<br>[4.03;5.59]*    |
| ИНФ- $\gamma$ ,<br>пг/мл<br>INF- $\alpha$ ,<br>pg/ml | До лечения<br>Before treatment | 38.31<br>[35.72;40.63] | 37.43<br>[34.74;39.37]  | 38.14<br>[35.22;40.19]  | 37.71<br>[35.53;39.73]  | 37.74<br>[34.4;39.57]   |
|                                                      | 3 месяца<br>3 month            | 37.46<br>[35.04;39.75] | 19.36<br>[17.52;22.14]* | 31.74<br>[30.01;33.59]* | 23.66<br>[21.35;25.88]* | 14.63<br>[12.83;17.97]* |
|                                                      | 6 месяцев<br>3 months          | 36.96<br>[34.45;39.94] | 19.52<br>[17.44;21.69]* | 32.99<br>[30.41;34.93]* | 23.31<br>[20.84;26.98]* | 14.72<br>[12.76;17.6]*  |

Примечание: \* –  $p < 0,05-0,001$  в сравнении с показателями до лечения.

Note: \* –  $p < 0.05-0.001$  compared to pre-treatment values.

немедикаментозном лечении Тоф+НЛОК+Фт+Ст (соответственно на 80,6% и 80,8%).

Использование лазеротерапии и фототерапии достоверно уменьшало концентрацию ФНО- $\alpha$  соответственно через 3 месяца лечения на 44,5% и 62,2%, через 6 месяцев – на 45,4% и 61,8%, применение тофацитиниба вызывало еще более значительное снижение его уровня (соответственно на 70% и 67%), а наименьшие уровни наблюдались в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст (уменьшение соответственно на 77,4% и 77,5%).

Сходная с предыдущими цитокинами динамика наблюдалась и для уровня ИНФ- $\gamma$ . Так, в подгруппе НЛОК+Ст наблюдалось уменьшение концентрации в крови ИНФ- $\gamma$  к концу трехмесячного срока лечения на 16,8% относительно исходного уровня и на 13,5% через 6 месяцев, в подгруппе НЛОК+Ст соответственно на 37,3% и 38,2%, в подгруппе Тоф+Ст – на 48,3% и 47,8%, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст отмечались наиболее значительное уменьшение – на 61,2% и 61%.

Содержание ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 в крови больных при стандартном лечении не изменялось на всех сроках наблюдения (табл. 2). Дополнение стандартного лечения низкоинтенсивным лазерным облучением крови вызывало у пациентов достоверное снижение уровня ИЛ-2 на 27,9% через 3 месяца лечения и на 26,5% через 6 месяцев, в подгруппе Фт+Ст соответственно на 43,3% и 42,9%, в подгруппе Тоф+Ст соответственно на 54,2% и 51,7, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст на 67% и 67,1%.

Изменение уровней противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 свидетельствует о том, что в подгруппах с дополнительным использованием тофацитиниба, лазеротерапии и фототерапии на фоне стандартного лечения отмечалось различной степени выраженности увеличение в крови концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 ( $p < 0,05-0,001$ ) в сравнении с их значениями до начала лечения. Так, сочетание НЛОК со стандартным лечением сопровождалось повышением уровней данных цитокинов к концу трехмесячного срока лечения соответственно на 14,2% и на 28,4%, через 6 месяцев лечения – соответственно на 13,2% и 29,7%, включение фототерапии способствовало увеличению содержания

ИЛ-4 и ИЛ-10 соответственно на 34,9% и 54,4% через 3 месяца и на 32,1% и 52,9% через 6 месяцев. Применение тофацитиниба вызвало повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 на 47,4% и 76,9% к концу 3-го месяца лечения и на 45,6% и 81,7% соответственно через 6 месяцев лечения. В наибольшей степени исходные уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 повысились через 3 месяца лечения в подгруппе комбинированной терапии (Тоф+НЛОК+Фт+Ст) на 73,2% и 123,5% соответственно. Аналогичная динамика данного параметра прослеживалась и через 6 месяцев лечения – увеличение на 75,9% и 119% соответственно.

Стандартная терапия также не сопровождалась значимым снижением содержания в крови ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18 и ИЛ-23 (табл. 3). Вместе с тем в остальных подгруппах наблюдались их статистически значимые изменения. Так, в подгруппе НЛОК+Ст через 3 месяца лечения отмечалось снижение в крови уровня ИЛ-13 на 23,3% и через 6 месяцев – на 23%, в подгруппе Фт+Ст соответственно на 31,9% и 31,8% соответственно, в подгруппе Тоф+Ст – на 40,8% и 39,1%, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст – на 51,2% и 50,3%.

Таблица 2

Table 2

Содержание ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных ПсА с Мс при разных видах лечения, Ме [Q1; Q3]

The content of IL-2, IL-4 and IL-10 in the blood serum of patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome PsA with Ms in various types of treatment, Me (Q1-Q3)

| Показатель<br>Indicator         | Срок<br>исследования<br>Term   | Ст                     | Тоф+Ст                  | НЛОК+Ст                 | Фт+Ст                   | Тоф+НЛОК+<br>Фт+Ст      |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ИЛ-2,<br>пг/мл<br>IL-2, pg/ml   | До лечения<br>Before treatment | 30.96<br>[30.21;32.3]  | 31.53<br>[30.29;32.3]   | 31.05<br>[29.98;32.69]  | 31.32<br>[30.29;33.36]  | 31.27<br>[30.28;32.91]  |
|                                 | 3 месяца<br>3 month            | 30.86<br>[30.22;31.93] | 14.45<br>[14.02;14.55]* | 22.38<br>[22.13;22.6]*  | 17.75<br>[17.51;18.15]* | 10.32<br>[9.87;10.4]*   |
|                                 | 6 месяцев<br>3 months          | 31.27<br>[30.7;32.33]  | 15.24<br>[14.99;15.47]* | 22.83<br>[22.27;23.27]* | 17.87<br>[17.39;18.35]* | 10.29<br>[10.01;10.37]* |
| ИЛ-4,<br>пг/мл<br>IL-4, pg/ml   | До лечения<br>Before treatment | 1.1<br>[1.04;1.2]      | 1.14<br>[1.08;1.21]     | 1.13<br>[1.03;1.23]     | 1.09<br>[0.99;1.18]     | 1.12<br>[1.02;1.19]     |
|                                 | 3 месяца<br>3 month            | 1.09<br>[0.89;1.41]    | 1.68<br>[1.51;1.88]*    | 1.29<br>[1.02;1.53]*    | 1.47<br>[1.36;1.75]*    | 1.94<br>[1.78;2.08]*    |
|                                 | 6 месяцев<br>3 months          | 1.15<br>[0.89;1.38]    | 1.66<br>[1.52;2.08]*    | 1.28<br>[1.17;1.77]*    | 1.44<br>[1.4;1.85]*     | 1.97<br>[1.83;2.03]*    |
| ИЛ-10,<br>пг/мл<br>IL-10, pg/ml | До лечения<br>Before treatment | 4.58<br>[4.41;4.91]    | 4.59<br>[4.39;4.97]     | 4.65<br>[4.34;4.88]     | 4.54<br>[4.42;4.84]     | 4.52<br>[4.26;4.75]     |
|                                 | 3 месяца<br>3 month            | 4.63<br>[4.27;5.19]    | 8.12<br>[7.62;8.99]*    | 5.97<br>[5.55;6.4]*     | 7.01<br>[6.39;7.49]*    | 10.1<br>[9.94;10.31]*   |
|                                 | 6 месяцев<br>3 months          | 4.67<br>[4.29;4.91]    | 8.34<br>[7.86;8.73]*    | 6.03<br>[5.95;6.59]*    | 6.94<br>[6.3;7.25]*     | 9.9<br>[9.72;10.2]*     |

Примечание: \* –  $p < 0,05-0,001$  в сравнении с показателями до лечения.

Note: \* –  $p < 0.05-0.001$  compared to pre-treatment values.

Таблица 3

Table 3

Содержание ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-18 и ИЛ-23 в сыворотке крови у больных ПсА с Мс при разных видах лечения, Ме [Q1; Q3]

Serum levels of IL-13, IL-17, IL-18 and IL-23 in patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome PsA with Ms during various types of treatment, Me [Q1; Q3]

| Показатель<br>Indicator            | Срок<br>исследования<br>Term   | Ст                      | Тоф+Ст                  | НЛОК+Ст                 | Фт+Ст                   | Тоф+НЛОК+<br>Фт+Ст      |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ИЛ-13,<br>пг/мл<br>IL-13,<br>pg/ml | До лечения<br>Before treatment | 74.91<br>[71.75;79.69]  | 73.49<br>[69.78;76.35]  | 73.75<br>[68.46;77.87]  | 74.51<br>[67.68;79.91]  | 74.7<br>[69.66;80.25]   |
|                                    | 3 месяца<br>3 month            | 73.91<br>[70.36;77.78]  | 43.5<br>[41.15;45.71]*  | 56.59<br>[54.2;58.87]*  | 50.76<br>[49.1;52.43]*  | 36.45<br>[34.55;38.92]* |
|                                    | 6 месяцев<br>3 months          | 75.15<br>[72.85;77.4]*  | 44.74<br>[41.52;46.46]* | 56.78<br>[53.36;60.07]* | 50.81<br>[49.56;53.89]* | 37.16<br>[34.76;39.37]* |
| ИЛ-17,<br>пг/мл<br>IL-17,<br>pg/ml | До лечения<br>Before treatment | 22.93<br>[20.92;24.82]  | 22.83<br>[20.99;25.83]  | 22.8<br>[20.71;25.09]   | 22.63<br>[20.67;24.11]  | 22.85<br>[20.93;26.21]  |
|                                    | 3 месяца<br>3 month            | 22.81<br>[20.59;24.77]  | 9.97<br>[8.77;12.74]*   | 16.52<br>[14.67;18.94]* | 13.7<br>[11.62;16.62]*  | 8.07<br>[7.95;9.17]*    |
|                                    | 6 месяцев<br>3 months          | 20.98<br>[18.55;23.24]* | 10.9<br>[8.84;12.69]*   | 16.49<br>[14.14;18.81]* | 14.56<br>[11.92;16.31]* | 8.09<br>[7.04;9.18]*    |
| ИЛ-18,<br>пг/мл<br>IL-18,<br>pg/ml | До лечения<br>Before treatment | 358.3<br>[335.9;376.8]  | 359.4<br>[323.1;387.3]  | 356.3<br>[337.7;370.6]  | 358.5<br>[329.1;377.2]  | 359.4<br>[330.9;384.1]  |
|                                    | 3 месяца<br>3 month            | 358.8<br>[334.9;374.4]* | 249.1<br>[239.4;279.1]* | 316.1<br>[298.8;341.7]* | 280.1<br>[249.6;304.6]* | 215.3<br>[206.1;238.0]* |
|                                    | 6 месяцев<br>3 months          | 358.9<br>[327.3;384.8]* | 249.5<br>[215.1;284.2]* | 316.2<br>[301.1;332.8]* | 283.3<br>[260.8;310.6]* | 225.4<br>[206.5;245.9]* |
| ИЛ-23,<br>пг/мл<br>IL-23,<br>pg/ml | До лечения<br>Before treatment | 37.86<br>[35.37;40.37]  | 37.03<br>[34.87;39.75]  | 37.18<br>[35.22;39.35]  | 38.1<br>[35.1;42.23]    | 37.88<br>[35.66;39.86]  |
|                                    | 3 месяца<br>3 month            | 37.04<br>[34.86;39.15]* | 22.2<br>[19.6;24.64]*   | 32.69<br>[30.85;33.18]* | 26.52<br>[24.61;29.61]* | 16.72<br>[16.5;16.92]*  |
|                                    | 6 месяцев<br>3 months          | 37.07<br>[34.09;39.92]* | 22.48<br>[20.99;24.11]* | 33.1<br>[32.5;35.33]*   | 27.29<br>[25.22;30.78]* | 16.67<br>[14.25;18.3]*  |

Примечание: \* –  $p < 0,05-0,001$  в сравнении с показателями до лечения.

Note: \* –  $p < 0.05-0.001$  compared to pre-treatment values.

Снижение уровня ИЛ-17 через 3 и 6 месяцев после начала лечения в подгруппе НЛОК+Ст составило соответственно на 27,5% и 27,7%, в подгруппе Фт+Ст – на 39,5% и 35,7%, в подгруппе Тоф+Ст – на 56,3% и 52,3%, в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст снижение было наибольшим – на 64,7% и 64,6%.

Также отмечено статистически значимое снижение относительно состояния до лечения уровня ИЛ-18 во всех группах с дополнительным медикаментозным и физиотерапевтическим лечением. При этом в подгруппе Фт+Ст наблюдалось наименьшее снижение уровня данного цитокина, а при комбинированном лечении в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст – наибольшее. Близким по характеру к динамике предыдущих цитокинов было и изменение содержания ИЛ-23. В частности, в наименьшей степени снижение его уровня относительно

значений до лечения отмечалось при лазеротерапии на 12,1% через 3 месяца лечения и на 11% через 6 месяцев. Дополнительное использование фототерапии способствовало более выраженному снижению уровня ИЛ-23 соответственно на 30,4% и 28,4%. Применение тофацитиниба способствовало еще большему его снижению на 40% и 39,3%. Наиболее выраженное снижение относительно исходных значений уровня ИЛ-23 имело место в подгруппе Тоф+НЛОК+Фт+Ст: через 3 месяца лечения на 55,9% и на 56% – через 6 месяцев.

Во всех подгруппах больных не выявлено достоверных различий при сравнении между собой уровней цитокинов через 3 и 6 месяцев после начала лечения, что свидетельствует об отсутствии значимых изменений в их динамике в течение данного периода наблюдения. Следовательно, значимые изменения исследованных

показателей цитокинового статуса наблюдались у больных Пс и Мс в первые 3 месяца после начала лечения и в последующий период существенно не изменялись.

Установленная в работе наибольшая степень изменения уровней цитокинов в подгруппе с комплексным лечением Тоф+ИЛОК+Фт+Ст нашла отражение при их сравнении у больных с различными видами терапии. Установлено, что в данной группе показатели содержания цитокинов достоверно отличались от таковых при остальных видах лечения на всех сроках наблюдения. Данный факт может свидетельствовать о суммации эффектов различных видов лечебного воздействия при воздействии на разные патогенетические звенья заболевания.

Полученные в работе результаты в целом согласуются с данными литературы и способствуют расширению существующих представлений о характере изменений цитокинового профиля у больных псориатическим артритом в сочетании с метаболическим синдромом при различных видах медикаментозного и немедикаментозного лечения. Известно, что важнейшим звеном иммунопатогенеза ПсА является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [17]. При этом заболевании наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах ПсА. Прежде всего следует отметить значительную экспрессию цитокинов-регуляторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8), регуляторов Т-клеточного иммунного ответа (ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-10, ИЛ-18), регуляторов В-клеточного иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), а также ИЛ-17 и ИЛ-23. [18, 19]. Следует отметить, что ведущее значение в формировании острого воспаления суставов, в том числе при ПсА, имеют провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  [20, 21].

ИЛ-1 $\beta$  является одним из важных регуляторов воспаления за счет активации Т- и В-лимфоцитов, синтеза молекул адгезии и ИЛ-8, индукции деструкции тканей суставов при артритах [20]. При ПсА интерлейкин-1 $\beta$  рассматривают как фактор неблагоприятного прогноза для развития полиартикулярной формы ПсА. В биоптатах синови и кожи при псориазе обнаруживают высокий уровень ИЛ-1 $\beta$ , интерлейкина-10, интерлейкина-2. Следует отметить неоднозначность литературных данных, касающихся оценки содержания ИЛ-1 $\beta$  у больных ПсА с различной длительностью и при различных вариантах течения болезни, что определяет актуальность изучения динамики содержания ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с полиартритической (ревматоидоподобной) формой ПсА.

При ПсА определяются высокие уровни ИЛ-2, который влияет на пролиферацию кератиноцитов [22]. Несомненная роль в патогенезе

ПсА принадлежит ИЛ-6 [21], особенно в развитии острых синовитов при ПсА [23]. При ПсА ИЛ-6, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , вызывает гиперпролиферацию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса. Доказана взаимосвязь между сывороточным уровнем ИЛ-6 и тяжестью ПсА [24].

ФНО- $\alpha$  путем активации факторов транскрипции регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-8. [25]. Также в патогенезе ПсА установлено участие ИНФ- $\gamma$  и изучается экспрессия цитокинов, регулирующих его уровень – ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-23 [26, 27]. При ПсА обнаруживается повышенная экспрессия ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  в подлежащем слое и периваскулярных областях синови и в пораженной псориазом коже [28].

Одним из аспектов иммунопатогенеза при ПсА считают стимуляцию роста эндотелиальных клеток и неоваскулогенез в синови и на участках пораженной псориазом кожи [29]. Эти процессы регулируются ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, сосудисто-эндотелиальным фактором роста [30].

ИЛ-8 может стимулировать ангиогенез, являющийся одним из основных факторов прогрессирования хронического артрита, путем активации пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток. Кроме того, ИЛ-8 способен модулировать продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками [31].

Показано, что уровень ИЛ-8 при ПсА коррелирует с концентрацией СРБ и гаптоглобина [32], что позволяет считать ИЛ-8 фактором, отражающим клиническую активность заболевания.

При ПсА также отмечено повышенное содержание ИЛ-10, причем его уровень в синовиальной жидкости и синови больных с ПсА выше, чем в крови, что можно объяснить сниженным его катаболизмом или повышенным внутрисуставным синтезом [33]. Считается, что ИЛ-10 может обладать протективным эффектом вследствие индукции тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ [23]. Известно, что ИЛ-10 является полипотентным цитокином и оказывает воздействие на различные клеточные популяции, прежде всего на иммунные и эпителиальные клетки. В настоящее время доказан антипсориатический эффект ИЛ-10, установлено, что при длительном его применении уменьшается частота рецидивов и увеличивается «светлый» промежуток в течении псориаза [34].

При ПсА установлено и повышенное содержание ИЛ-13, который оказывает плеiotропные эффекты на различные клетки – моноциты, В-лимфоциты, кератиноциты и играет важную

роль в раннем воспалительном процессе при псориазе. В сыворотке крови больных ПсА отмечено повышение уровней ИЛ-17 [35], а в синовиальной жидкости выявлено преобладание ИЛ-18. Отмечено, что уровень ИЛ-18 коррелирует с активностью ПсА, что подтверждает его участие в патогенезе заболевания [36]. Роль ИЛ-23 в развитии ПсА и псориаза в настоящее время считается более значимой, чем ИЛ-12 [37], что подтверждается более выраженной экспрессией p19 субъединицы ИЛ-23 по сравнению с экспрессией субъединицы p40, одинаковой у ИЛ-12 и ИЛ-23 [38].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что использование только стандартного лечения у больных с ПсА и Мс не изменяло уровни в крови исследованных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Включение дополнительного медикаментозного (тофацитиниб) и немедикаментозного (лазеротерапия, фототерапия) воздействий на фоне стандартной терапии вызывало достоверные сдвиги в показателях цитокинового статуса при наиболее выраженном эффекте в подгруппе больных с комплексным применением наряду со стандартным лечением тофацитиниба, лазеротерапии и фототерапии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Новикова Л.А. – концепция и дизайн; Донцова Е.В. – концепция и дизайн, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Куранов А.Ю. – анализ данных и интерпретация результатов; Бахметьев А.А., Борзунова Л.Н. – анализ литературных данных и статистическая обработка; Воронькова Н.А., Карпишин А.В. – написание статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрова М.С., Сухова Т.Е. Пациенты с псориазом на приеме у дерматолога. *Opinion Leader*. 2021;(1):56-67 [Petrova M.S., Sukhova T.E. Patients with psoriasis at a dermatologist's appointment. *Opinion Leader*. 2021;(1):56-67 (in Russ.)]. EDN: JDVZRJ.
- Alinaghi F., Calov M., Kristensen L.E., Gladman D.D., Coates L.C., Jullien D., Gottlieb A.B., Gisondi P. et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-265.e19. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
- Azuaga A.B., Ramírez J., Cañete J.D. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4901. DOI: 10.3390/ijms24054901.
- Gisondi P., Tessari G., Conti A., Piaserico S., Schianchi S., Peserico A., Giannetti A., Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x.
- Herron M.D., Hinckley M., Hoffman M.S., Papenfuss J., Hansen C.B., Callis K.P., Krueger G.G. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-1534. DOI: 10.1001/archderm.141.12.1527.
- Malesci D., Valentini G., La Montagna G. La sindrome metabolica nelle malattie reumatiche infiammatorie [Metabolic syndrome in inflammatory rheumatic diseases]. *Reumatismo*. 2006 Jul-Sep;58(3):169-176. DOI: 10.4081/reumatismo.2006.169. (in Ital.).
- Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):614-621. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.11.1079.
- Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5-21. DOI: 10.1080/09546630701364768.
- Hagège B., Tan E., Gayraud M., Fautrel B., Gossec L., Mitrovic S. Remission and low disease activity in psoriatic arthritis publications: a systematic literature review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1818-1825. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa030.
- Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янускиназа: перспективы применения при ревматоидном и псориатическом артрите и других ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):41-47 [Novikov P.I., Moiseev S.V. Janus-kinase inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis and other rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):41-47 (in Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-41-47. EDN: IHKKDC.
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммунновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79 [Nasonov E., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):62-79 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79. EDN: ZKSSVD.
- Али Л.Х.М. Псориатический артрит (этиопатогенез, диагностика, лечение). *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011;(1):95-101 [Ali L.Kh.M. Psoriatic arthritis (etiopathogenesis, diagnosis, treatment). *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2011;(1):95-101 (in Russ.)].
- Яцкова О.С., Анпилогова Е.М. Фототерапия псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2022;25(1):29-39 [Yazkova O.S., Anpil-



- ogova E.M. Phototherapy for psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2022;25(1):29-39 (in Russ.)). DOI: 10.17816/dv105476. EDN: TCUTUD.
14. Николашина О.Е. Влияние комбинированного применения узкополосной фототерапии и лефлуномида на факторы адаптивного иммунитета при псориазе. *Физиотерапевт*. 2017;(4):69-75 [Nikolashina O.E. Effect of combined application of narrowband UVB phototherapy and leflunomide on factors. *Fizioterapevt*. 2017;(4):69-75 (in Russ.)). EDN: ZUCYPN
15. Боголюбов В.М., Сидоров В.Д. Физиотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012;(1):3-9 [Bogolyubov V.M., Sidorov V.D. Physiotherapy in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2012;(1):3-9 (in Russ.)). EDN: PGPGOD.
16. Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Васильева Л.В., Орлова Е.В. Влияние комбинированной терапии низкоинтенсивным лазерным излучением и антителами к фактору некроза опухоли- $\alpha$  (артроффон) на клинические и лабораторные показатели у больных с суставным синдромом. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2008;7(2):440-444 [Yevstratova Ye.F., Nikitin A.V., Vasil'yeva L.V., Orlova Ye.V. Influence of combined therapy with low intensity laser radiation and anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (artrofoon) on clinical and laboratory estimates of patients with joint disorders. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh*. 2008;7(2):440-444 (in Russ.)). EDN: JUQWZH.
17. Mease P.J., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii78-82. DOI: 10.1136/ard.2004.034157.
18. Keller C., Webb A., Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1128-1132. DOI: 10.1136/ard.2003.011023.
19. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Sankt-Peterburg: Foliant, 2008. 552 s. (in Russ.)).
20. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Новиков А.А., Климова Н.В., Александрова Е.Н., Эрдес Ш.Ф., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. и др. Цитокиновый профиль при псориатическом артрите: поиск взаимосвязей с воспалением и реологическими свойствами крови. *Научно-практическая ревматология*. 2011;(1):27-32 [Korotayeva T.V., Loginova Ye.Yu., Novikov A.A., Klimova N.V., Aleksandrova Ye.N., Erdes Sh.F., Denisov L.N., Nasonov Ye.L. et al. Cytokine profile in psoriatic arthritis: search for relationships with inflammation and blood rheological properties. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(1):27-32 (in Russ.)). EDN: NTFVLP.
21. Li J., Li D., Tan Z. The expression of interleukin-17, interferon-gamma, and macrophage inflammatory protein-3 alpha mRNA in patients with psoriasis vulgaris. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2004;24(3):294-296. DOI: 10.1007/BF02832018.
22. Asadullah K., Sabat R., Friedrich M., Volk H.D., Sterry W. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(2):185-192. DOI: 10.2174/1568010043343886.
23. Alenius G.M., Eriksson C., Rantapää Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1):120-123.
24. Fraser A., Fearon U., Billingham R.C., Ionescu M., Reece R., Barwick T., Emery P., Poole A.R. et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3085-3095. DOI: 10.1002/art.11331.
25. Balding J., Kane D., Livingstone W., Mynett-Johnson L., Bresnihan B., Smith O., Fitzgerald O. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1408-1413. DOI: 10.1002/art.10935.
26. Piskin G., Tursen U., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers -- IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):764-772. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2004.00246.x.
27. Danning C.L., Illei G.G., Hitchon C., Greer M.R., Boumpas D.T., McInnes I.B. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1244-1256. DOI: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1244::AID-ANR7>3.0.CO;2-2.
28. Drouart M., Saas P., Billot M., Cedoz J.P., Tiberghien P., Wendling D., Tousssirot E. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol*. 2003;132(1):158-162. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02101.x.
29. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ*. 2002;(1):11 [Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Sandomirskaya A.P. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic possibilities. *RMJ*. 2002;(1):11 (in Russ.)). URL: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Disfunkciya\\_endoteliya\\_i\\_arterialnaya\\_gipertoniya\\_terapiicheskie\\_vozmoghnosti/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Disfunkciya_endoteliya_i_arterialnaya_gipertoniya_terapiicheskie_vozmoghnosti/)
30. Сидигин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практ. медицина, 2009. 303 с. [Sidigin Ya.A., Lukina G.V. Biological therapy in rheumatology. Moscow: Prakt. meditsina, 2009. 303 p. (in Russ.)]
31. Yasumoto S., Imayama S., Hori Y. Increased serum level of interleukin-6 in patients with psoriatic arthritis and thrombocytosis. *J Dermatol*. 1995;22(10):718-722. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1995.tb03908.x.

32. Kane D., FitzGerald O. Tumor necrosis factor-alpha in psoriasis and psoriatic arthritis: a clinical, genetic, and histopathologic perspective. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(4):292-298. DOI: 10.1007/s11926-004-0041-0.
33. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D., Cappuccio J., Osterland C.K., Looney R.J. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol.* 1998;25(8):1544-1552.
34. Spadaro A., Rinaldi T., Ricci V., Valesini G., Tacca E. Interleukin 13 in synovial fluid and serum of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(2):174-176. DOI: 10.1136/ard.61.2.174.
35. Rooney T., Murphy E., Benito M., Roux-Lombard P., FitzGerald O., Dayer J.M., Bresnahan B. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1393-1398. DOI: 10.1136/ard.2003.016428.
36. Wei C.C., Chen W.Y., Wang Y.C., Chen P.J., Lee J.Y., Wong T.W., Chen W.C., Wu J.C. et al. Detection of IL-20 and its receptors on psoriatic skin. *Clin Immunol.* 2005;117(1):65-72. DOI: 10.1016/j.clim.2005.06.012.
37. Tobin A.M., Kirby B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Bio-Drugs.* 2005;19(1):47-57. DOI: 10.2165/00063030-200519010-00006.
- Поступила в редакцию 21.01.2026  
Подписана в печать 25.04.2026

---

**Для цитирования:** Новикова Л.А., Донцова Е.В., Кураносов А.Ю., Борзунова Л.Н., Бахметьев А.А., Воронькова Н.А. Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных с псориатическим артритом и метаболическим синдромом при разных видах лечения. *Человек и его здоровье.* 2026;29(1):42–52. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/05. EDN: JHQDNY.

---

# DYNAMICS OF BLOOD CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME DURING DIFFERENT TYPES OF TREATMENT

© Novikova L.A., Dontsova Ye.V., Kuranosov A.Yu., Borzunova L.N., Bakhmet'yev A.A., Voron'kova N.A.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (N.N. Burdenko VSMU)

10, Studencheskaya Str., Voronezh, Voronezh region, 394036, Russian Federation

**Objective** – to study the dynamics of blood cytokine profile parameters in patients with psoriatic arthritis and metabolic syndrome during complex treatment with tofacitinib and various types of physiotherapy.

**Materials and methods.** The study involved 230 patients with psoriatic arthritis with signs of metabolic syndrome (mean age  $55.3 \pm 7.0$  years; 111 men and 119 women). The patients were divided into five groups: the first group received standard drug therapy (Ct), the second group received Ct and tofacitinib (Top+Ct), the third is Ct and plantar laser blood irradiation (NLOC+Ct), the fourth is Ct and phototherapy (Ft+Ct), the fifth is combined treatment (Top+NLC+Ft+Ct). The content of IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  in the blood serum of patients was determined by enzyme immunoassay before treatment, as well as 3 and 6 months after its start.

**Results.** It was found that standard treatment did not cause significant changes in all the studied parameters at all follow-up periods. In the remaining groups, 3 months after the start of treatment, there was a significant decrease in blood levels of IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  against the background of increased levels of IL-4 and IL-10 were most pronounced in the group of Top+NLC+Ft+Ct. In this group, cytokine levels significantly differed from those of other types of treatment at all follow-up periods. This fact may indicate a summation of the effects of different types of therapeutic effects when exposed to different pathogenetic links of the disease. At the same time, no significant differences were found in all groups of patients when comparing their indicators 3 and 6 months after the start of treatment, which indicates that there were no significant changes in their dynamics during this period.

**Conclusion.** The use of standard treatment alone in patients with psoriatic arthritis with metabolic syndrome did not change the blood levels of the studied pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines 3 and 6 months after the start of treatment. The use of additional medicinal (tofacitinib) and non-medicinal (laser therapy, phototherapy) effects against the background of standard therapy caused significant changes in the studied parameters at all follow-up periods, with the most pronounced effect in a subgroup of patients with complex use along with standard treatment of tofacitinib, laser therapy and phototherapy.

**Keywords:** psoriatic arthritis; metabolic syndrome; cytokines; treatment; tofacitinib, double laser irradiation of blood, phototherapy.

**Novikova Lyubov A.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3465-8348. E-mail: novla17@inbox.ru (corresponding author).

**Dontsova Elena V.** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6119-2120. E-mail: ledn89@mail.ru

**Kuranosov Andrey Yu.** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0008-1394-6731. E-mail: bigis1301@mail.ru

**Borzunova Larisa N.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8606-9006. E-mail: lnborzunova@mail.ru

**Bakhmet'yev Andrey A.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, N.N. Burdenko VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: /0009-0001-0548-8944. E-mail: adrbmv@yandex.ru

**Voronkova Natalia A.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Burdenko Russian State Medical University, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3716-233X. E-mail: shurinova-nata@mail.ru

## CONFLICT OF INTEREST

The subjects received voluntary informed consent.

## SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

## AUTHORS CONTRIBUTION

Novikova L.A. – concept and design; Dontsova E.V. – concept and design, data analysis and interpretation of results, writing an article; Kuranov A.Yu. – data analysis and interpretation of results; Bakhmet'yev A.A., Borzunova L.N. – analysis of literary data and statistical processing Voronkova N.A., Karpishin A.V. – writing an article.

Received 21.01.2026

Accepted 25.04.2026

**For citation:** Novikova L.A., Dontsova Ye.V., Kuranosov A.Yu., Borzunova L.N., Bakhmet'yev A.A., Voron'kova N.A. Dynamics of blood cytokine profile in patients with psoriatic arthritis and metabolic syndrome during different types of treatment. *Humans and their health*. 2026;29(1):42–52. DOI: 10.21626/vestnik/2026-1/05. EDN: JHQDNY.