

Цитокиновые кластеры при ревматоидном артрите: патогенетические параллели

А. А. Баранов, Н. А. Лапкина, Л. Б. Шубин, И. М. Воронцова, П. А. Чижов, О. В. Лебедев, Т. А. Буйдина, Е. В. Никитина, И. А. Горохов

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

РЕЗЮМЕ

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) важную роль играет дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Серопозитивность по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) формирует субтипы болезни.

Цель исследования. Провести кластерный анализ профиля про- и противовоспалительных цитокинов, обнаруженных в сыворотке крови больных РА с различной стадией заболевания в сравнении со здоровыми лицами, наличием у пациентов IgM РФ и АЦЦП.

Материалы и методы. Обследовано 154 больных РА (41 мужчина и 113 женщин среднего возраста 56,0 [50,0; 64,0] лет, длительностью заболевания 9,4 [3,0; 13,0] года), серопозитивных 129 (83,8%) по IgM РФ и/или 106 (68,8%) АЦЦП с умеренной или высокой (DAS28-СОЭ – 5,40 [4,65; 6,00]) активностью заболевания. Определяли в сыворотке крови концентрацию интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона-γ (ИНФ-γ) и растворимого CD40 лиганда (sCD40L) мультиплексной технологией. Проведена иерархическая кластеризация цитокинов у 20 здоровых и больных РА с использованием метода Уорда (Ward's method). При РА проводили сравнение между серонегативными и серопозитивными по IgM РФ/АЦЦП группами.

Результаты. У здоровых лиц цитокиновая сеть демонстрировала физиологичный тип организации, цитокины группируются в компактные, хорошо очерченные модули с минимальным количеством перекрестных связей между отдельными компонентами, отсутствовало доминирующее провоспалительное ядро из цитокинов, отмечалась их сбалансированность. ИЛ-4 и ИЛ-10 формировали неотъемлемую и стабильную часть регуляторной компоненты. При РА цитокиновая сеть претерпевала кардинальную реорганизацию, обусловленную системным воспалением. Архитектура сети становилась значительно более сложной и фрагментированной, с формированием 4 модулей, обладающих высокой устойчивостью. Первый из них был образован ИЛ-1β и ФНО-α, второй включал цитокины оси ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, в третий входили ИЛ-6 и ИНФ-γ, а в четвертый – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-31, ИЛ-33 и sCD40L. При анализе диаграммы гиперпродукции цитокинов выделен кластер ИЛ-33. У пациентов серонегативных по IgM РФ формируются 4 модуля. Первый образован ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β и ИНФ-γ, третий включает ИЛ-33, ИЛ-6 и ИЛ-10, в четвертый входят ФНО-α, ИЛ-31, sCD40L и ИЛ-4. При серопозитивном по IgM РФ варианте РА архитектура сети становилась значительно более сложной и фрагментированной. Выделялось большее количество модулей. Первый был сформирован ИЛ-23 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β, ИЛ-25, ИЛ-17А. При этом был ФНО-α встроен в каждый из них. Третий модуль включал ИНФ-γ и ИЛ-6, а четвертый – ИЛ-31 и sCD40L, пятый был представлен ИЛ-33 и ИЛ-4. ИЛ-10 в большей мере приближен к первым двум. В группах больных с или без АЦЦП архитектура компонентов была подобной как для серонегативного и серопозитивного по IgM РФ варианта болезни с минимальными различиями. Наиболее выраженные и четкие отличия между сравниваемыми группами были получены при анализе групп пациентов с наличием или без такового IgM РФ и/или АЦЦП.

Выводы. Результаты кластерного анализа демонстрируют существенные отличия архитектоники сети цитокинов при РА в сравнении с контрольной группой с выделением самостоятельного кластера ИЛ-33. Различия также наблюдаются между серонегативным и серопозитивным субтипами болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, кластеры, цитокины, ревматоидный фактор, АЦЦП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Cytokine clusters in rheumatoid arthritis: pathogenetic parallels

A. A. Baranov, N. A. Lapkina, L. B. Shubin, I. M. Vorontsova, P. A. Chizhov, O. V. Lebedev, T. A. Buydina, E. V. Nikitina, I. A. Gorohov

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

An imbalance in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines plays a significant role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Seropositivity for IgM rheumatoid factor (RF) and/or antibodies to cyclic citrullinated peptides (ACCP) determines disease subtypes.

The aim of the study. To conduct a cluster analysis of the profile of pro- and anti-inflammatory cytokines detected in the blood serum of RA patients with an advanced stage of the disease in comparison with healthy individuals, the presence of IgM RF and ACCP in patients.

Materials and methods. The study included 154 RA patients (41 men and 113 women of middle age 56.0 [50.0; 64.0] years), disease duration 9.4 [3.0; 13.0] years, seropositive 129 (83.8%) for IgM RF and/or 106 (68.8%) ACCP with moderate or high (DAS28-ESR – 5.40 [4.65; 6.00]) disease activity. Serum concentrations of interleukins (IL), tumor necrosis factor α (TNF-α), interferon-γ (INF-γ) and soluble CD40 ligand (sCD40L) were determined using multiplex technology. Hierarchical clustering of cytokines was performed in 20 healthy individuals and RA patients using Ward's method. In RA, a comparison was made between seronegative and seropositive groups for IgM RF/ACCP.

Results. In healthy individuals, the cytokine network exhibited a physiological organization. Cytokines were grouped into compact, well-defined modules with minimal cross-links between individual components. A dominant proinflammatory core of cytokines was absent, and a balanced cytokine network was observed. IL-4 and IL-10 formed an integral and stable part of the regulatory component. In RA, the cytokine network underwent a dramatic reorganization caused by systemic inflammation. The network architecture became significantly more complex and fragmented, with the formation of four highly stable modules. The first was composed of IL-1β and TNF-α; the second included the cytokines of the IL-17A, IL-17F, and IL-23 axis; the third included IL-6 and INF-γ; and the fourth included IL-4, IL-10, IL-31, IL-33, and sCD40L. Analysis of the cytokine hyperproduction diagram revealed the IL-33 cluster. In patients seronegative for IgM RF, four modules are formed. The first is formed by IL-17A, IL-23, IL-25, and IL-17F; the second by IL-1β and INF-γ; the third includes IL-33, IL-6, and IL-10; and the fourth includes TNF-α, IL-31, sCD40L, and IL-4. In the IgM RF-seropositive variant of RA, the network architecture became significantly more complex and fragmented. A greater number of modules were identified. The first was formed by IL-23 and IL-17F; the second by IL-1β, IL-25, and IL-17A. TNF-α was embedded in each of them. The third module included INF-γ and IL-6, the fourth – IL-31 and sCD40L, the fifth – IL-33 and IL-4. IL-10 is more similar to the first two. In the patient groups with and without ACCP, the component architecture was similar for both the seronegative and IgM RF-seropositive variants of the disease, with minimal differences. The most pronounced and clear differences between the compared groups were obtained when analyzing the patient groups with and without IgM RF and/or ACCP.

Conclusions. The results of cluster analysis demonstrate significant differences in the cytokine network architecture in RA compared to the control group, with the identification of a distinct IL-33 cluster. Differences are also observed between seronegative and seropositive subtypes of the disease.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, clusters, cytokines, rheumatoid factor, ACCP

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

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1]. Вовлечение в патогенез заболевания и активация различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, нейтрофилов и других клеток сопровождаются выработкой большого количества цитокинов, классических для РА аутоантител – ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) [2, 3]. В результате этих процессов происходит индукция воспаления с деструкцией хряща и костной ткани.

Клинические проявления РА могут иметь в своей основе различные патогенетические механизмы и рассматриваться как гетерогенные эндотипы заболевания [2, 4]. На основании выявления IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови общепринято подразделение РА на два субтипа – серопозитивный и серонегативный [5], которые имеют определенные различия в продукции цитокинов как на ранней, так и на развернутой стадии болезни [6–8].

Полагают, что при РА формируются сети из цитокинов и хемокинов, обладающих анти- и провоспалительными свойствами, доминирование последних на различных стадиях болезни приводит к персистенции системного воспаления, прогрессированию болезни и развитию коморбидной патологии [9, 10]. РФ и АЦЦП, наряду с важным классификационным и диагностическим значением [11], могут способствовать иммуновоспалительным процессам при РА. Выделение клинико-иммунологических субтипов заболевания, основанное на оценке различий или общности в путях патогенеза, имеет важное значение для совершенствования персонализированной терапии РА [12].

Кластерный иерархический анализ, достаточно широко используемый в медицине, позволяет группировать объекты на основе их схожести. Так, по данным кластерного анализа было установлено, что, несмотря на современные методы лечения РА и в целом благоприятные исходы и низкие затраты на лечение, значительная группа пациентов, являясь инвалидами, продолжают испытывать слабость и боль в суставах. Однако эти симптомы не были обусловлены активностью заболевания, а самые высокие затраты на здравоохранение связаны с высокой активностью РА или сопутствующими заболеваниями [13]. Исследования с применением кластерного анализа и искусственного интеллекта выявили гетерогенность РА в плане ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тс-БПВП) [14].

С применением подходов кластерного анализа были изучены иммунные ответы на вакцину против SARS-CoV-2 в когорте пациентов с РА и определены факторы, влияющие на них [15].

Ранее нами были установлены положительные и отрицательные корреляции между концентрациями и высокими значениями цитокинов, взаимосвязи между их продукцией, наличием аутоантител и активностью РА [16, 17]. Настоящая работа является продолжением научных исследований по данной проблеме.

Цель исследования – провести кластерный анализ профиля про- и противовоспалительных цитокинов, обнаруженных в сыворотке крови больных РА с развернутой стадией заболевания в сравнении со здоровыми лицами, наличием у пациентов IgM РФ и АЦЦП.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 29.01.2015 и протокол № 44 от 13.04.2021). Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования. Набор пациентов проводился в период с февраля 2015 по май 2018 г.

Было обследовано 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, 2010 г.) [11] и развернутой стадией заболевания (табл.). Большинство (73,4%) пациентов были женщины среднего возраста (56,0 [50,0; 64,0] лет) с длительным течением заболевания (9,4 [3,0; 13,0] года), умеренной или высокой активностью РА (DAS 28 СОЭ – 5,40 [4,65; 6,00]). 83,8% пациентов были серопозитивные по IgM РФ и 68,8% – по АЦЦП. В 59,1% случаев имело место одновременное наличие в сыворотке крови обоих аутоантител, у 24,7% пациентов обнаружен только РФ, а у 9,4% – только АЦЦП.

144 (93,5%) пациента находились на терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), 44 (28,6%) – в сочетании с глюкокортикоидами в дозе до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

IgM РФ в сыворотке крови исследовали иммунотурбидиметрическим методом, количественное определение АЦЦП проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). В сыворотке крови определяли концентрацию 13 цитокинов – интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ (ИНФ- γ) и растворимой молекулы CD 40-лиганда (sCD 40L) мультиплексной

Таблица
Клиническая характеристика больных РА (n=154).
Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признак	Значение
Пол, м/ж, n (%)	41 (26,6)/113 (73,4)
Возраст (годы)	56,0 (50,0; 64,0)
Длительность заболевания (годы)	9,4 (3,0; 13,0)
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV / II/III/IV), n (%)	32 (20,8)/53 (34,4)/57 (37,0)/12 (7,8)
ФК, I /II/III/IV, n (%)	34 (22,1)/108 (70,1)/12 (7,8)/0
DAS28-СОЭ (баллы)	5,40 (4,65; 6,00)
СОЭ (мм/ч)	27,0 (18,0; 40,0)
СРБ (мг/л)	10,25 (6,0; 18,5)
IgM РФ (МЕ/мл)	107,0 (77,5; 741,0)
IgM РФ-позитивные, n (%)	129 (83,8)
АЦЦП (Ед/мл)	33,9 (15,38; 128,49)
АЦЦП-позитивные, n (%)	106 (68,8)
Терапия	
Метотрексат, n (%)	129 (83,8)
Лефлуномид, n (%)	13 (8,4)
Сульфасалазин, n (%)	2 (1,3)
Прием глюкокортикоидов, n (%)	44 (28,6)

Примечание. ФК – функциональный класс; DAS-28 – Disease Activity Score-28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

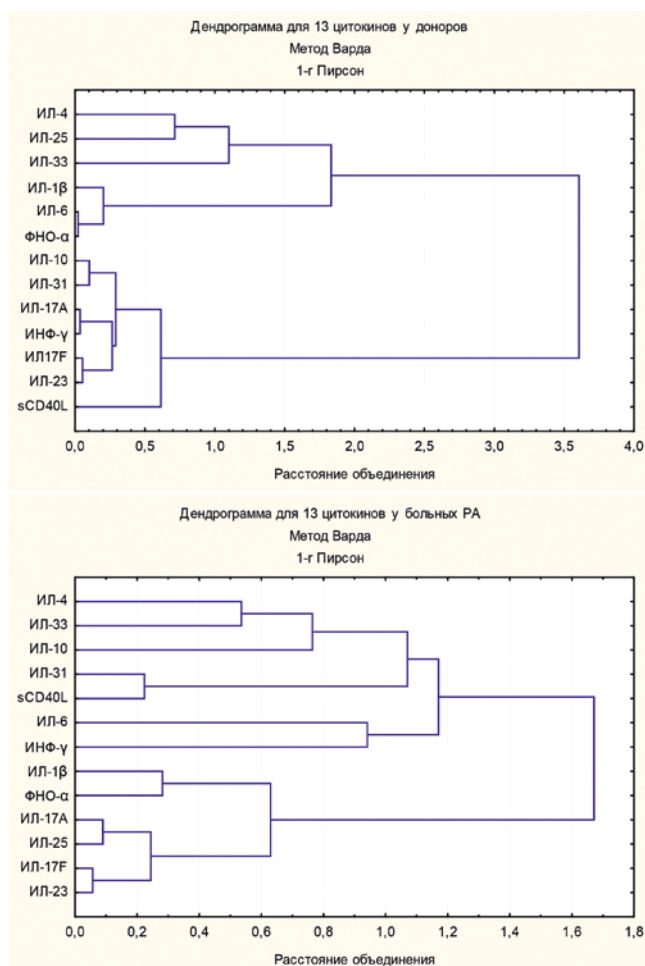


Рисунок 1. Дендрограммы кластерного иерархического анализа значений цитокинов у доноров и больных РА

технологией с использованием реагентов производства Bio-Rad (США) на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad, США) в лаборатории НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России. В качестве верхней границы нормы были приняты значения, соответствующие (M+3σ) концентрации каждого отдельного цитокина при исследовании сывороток от 20 здоровых доноров.

Была проведена иерархическая кластеризация с использованием метода Уорда (Ward's method) в пакете программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Ввиду того что не было предсказания относительно количества кластеров, все параметры являлись непрерывными переменными, и этот метод минимизировал дисперсию внутри каждого кластера. В качестве переменных кластеризации использовались данные исследования цитокинов в сыворотке 20 здоровых доноров и больных РА, у последних проводили сравнение между серонегативными и серопозитивными по IgM РФ/АЦЦП группами. Полученные дендрограммы оценивали визуально.

Результаты

При визуальном анализе дендрограмм организации цитокиновой сети у здоровых доноров и больных РА можно отметить существенные различия (рис. 1).

У здоровых лиц цитокиновая сеть демонстрирует физиологичный тип организации, характеризующийся определенными особенностями. Цитокины группируются в компактные, хорошо очерченные модули с минимальным количеством перекрестных связей между отдельными компонентами. Отсутствует доминирующее провоспалительное ядро из цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33), определяющее всю сетевую архитектуру, что отражает сбалансированное состояние иммунной системы. Противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-4 и ИЛ-10, формируют неотъемлемую и стабильную часть регуляторной компоненты.

При РА цитокиновая сеть претерпевает кардинальную реорганизацию, по-видимому, обусловленную системным воспалением. Архитектура сети становится значительно более сложной и фрагментированной, при этом формируются как минимум 4 модуля, обладающих высокой устойчивостью. Первый из них образован ИЛ-1β и ФНО-α, второй организуется вокруг оси ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23, третий включает ИЛ-6 и ИНФ-γ, а в четвертый входят ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-31, ИЛ-33 и sCD40L.

Методологический подход, основанный на анализе гиперпродукции цитокинов, демонстрирует повышенную чувствительность к выявлению патогенетически значимых экстремальных фенотипов. При анализе диаграммы гиперпродукции отделение кластера ИЛ-33 приобретает более явную визуальную и статистическую манифестацию (рис. 2).

Кластерный анализ цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия аутоантител представлен на рисунках 3, 4 и 5. У пациентов серонегативных по IgM РФ формируются 4 модуля. Первый образован ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β и ИНФ-γ, третий включает ИЛ-33, ИЛ-6 и ИЛ-10, в четвертый входят ФНО-α,

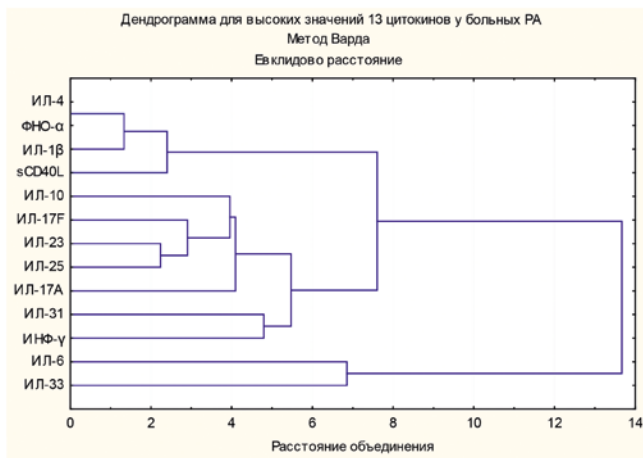


Рисунок 2. Дендрограмма кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА

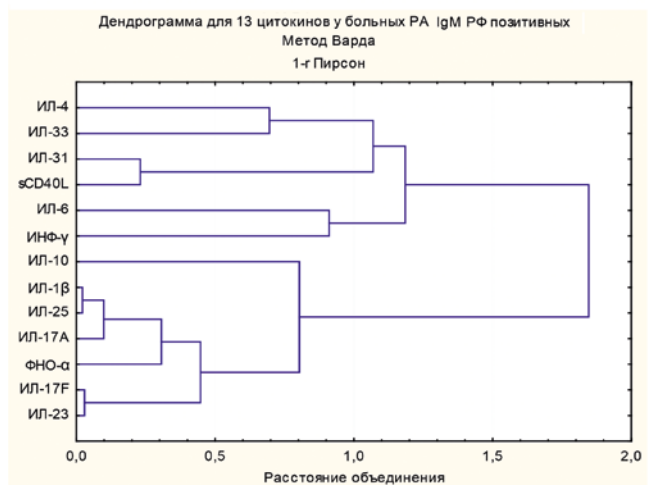
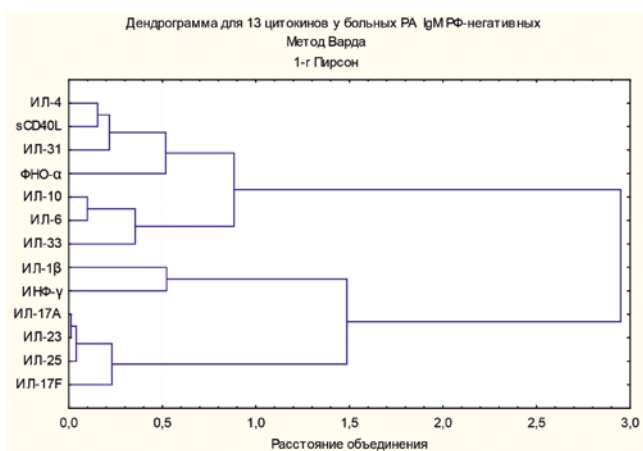


Рисунок 3. Дендрограммы кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия IgM RF

ИЛ-31, sCD40L и ИЛ-4. При этом только в первых двух из них цитокины обладают именно провоспалительным потенциалом, имеют минимальное количество перекрестных связей между отдельными компонентами. В 3-й и 4-й входят про- и противовоспалительные цитокины.

При серопозитивном по IgM RF варианте РА архитектура сети становится значительно более сложной и фрагментированной. Можно выделить большее количество модулей. Первый сформирован ИЛ-23 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β,

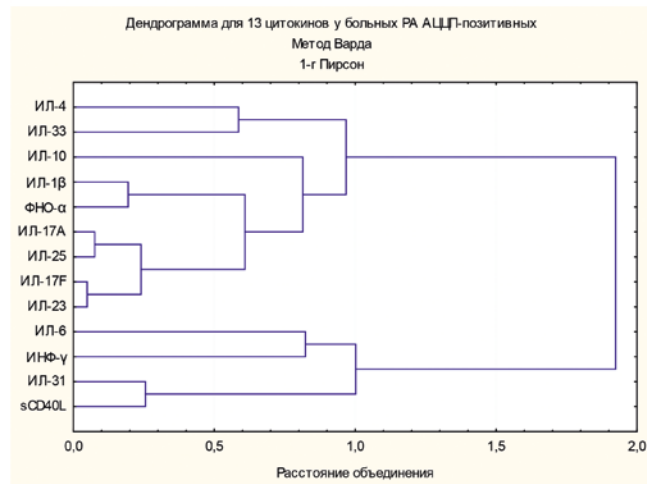
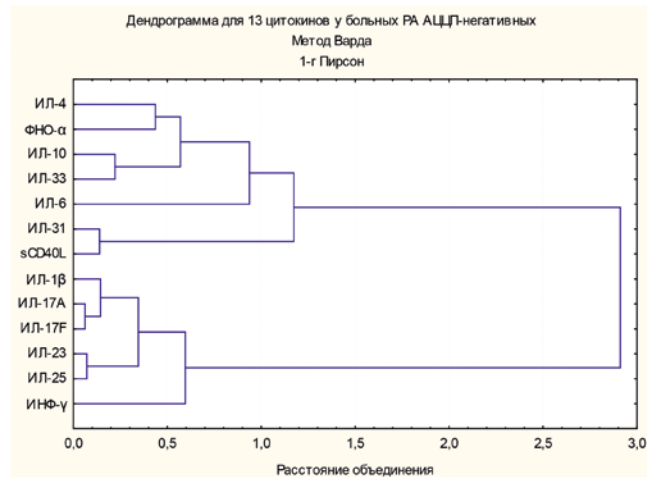


Рисунок 4. Дендрограммы кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия АЦЦП

ИЛ-25, ИЛ-17A. При этом ФНО-α встроен в каждый из них. Третий модуль включает ИНФ-γ и ИЛ-6, четвертый – ИЛ-31 и sCD40L, пятый – ИЛ-33 и ИЛ-4, а ИЛ-10 в большей мере приближен к первым двум.

Результаты кластерного анализа цитокинов в группах больных с или без АЦЦП демонстрируют архитектуру компонентов, подобную установленной для серонегативного и серопозитивного по IgM RF варианта болезни с минимальными различиями. При этом наиболее выраженные и четкие отличия между сравниваемыми группами были получены при анализе когорты пациентов без IgM RF и/или АЦЦП с группой лиц, в сыворотке которых были обнаружены оба аутоантитела (рис. 5).

Обсуждение

Известно, что при РА наблюдается повышенная выработка цитокинов с существенным смещением их концентрации в плазме и синовиальной жидкости в сторону провоспалительных молекул. Происходит формирование цитокиновых сетей [9], но процессы, которые лежат в основе дисбаланса между анти- и провоспалительными цитокинами до конца неясны. Метод кластерного иерархического анализа группирует объекты, в нашем случае цитокины, на основе их схожести. Он позволяет выявлять скрытые структуры и закономерности в данных, когда заранее неизвестно, на какие группы их нужно разбить.

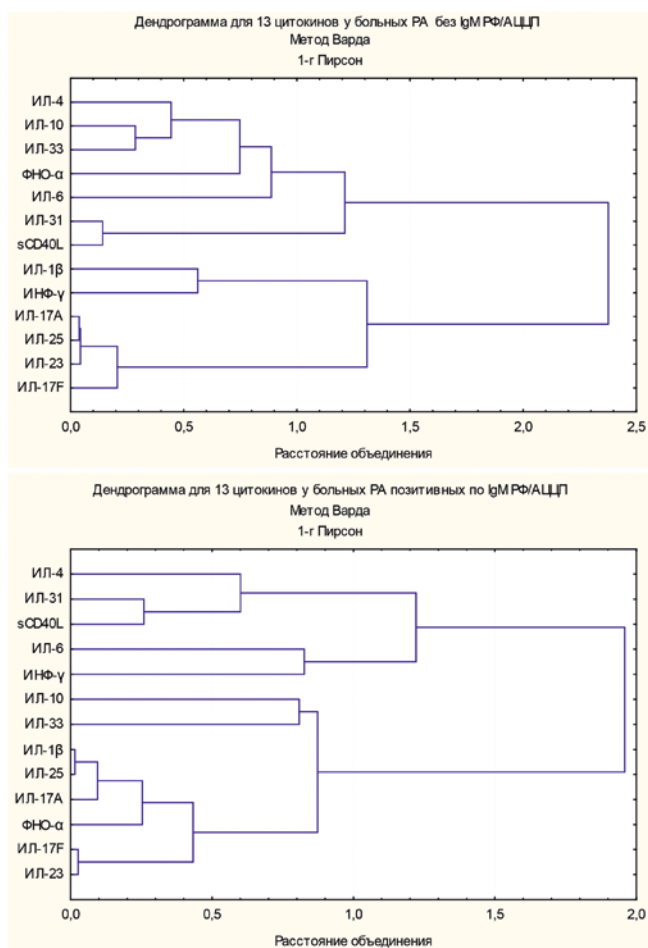


Рисунок 5. Дендрограммы кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия АЦЦП

Проведенное исследование показало существенные различия во внутренних взаимосвязях цитокинов в физиологических условиях (здоровый контроль) и при иммуновоспалительном процессе (больные РА). По нашим данным, архитектура сети при РА, в отличие от контроля, становится значительно более сложной и фрагментированной, с формированием 4 модулей. Первый из них образован ИЛ-1β и ФНО-α, второй организуется вокруг оси ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-23, третий включает ИЛ-6 и ИНФ-γ, а четвертый – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-31, ИЛ-33 и sCD40L.

Известно, что первые три модуля имеют отчетливый провоспалительный потенциал [2, 9]. Так, ИЛ-1β и ФНО-α представляют важное звено патогенеза РА, активация оси ИЛ-17/ИЛ-23 отражает участие Th-17 клеток в развитии болезни, а ИНФ-γ и особенно ИЛ-6 являются ключевыми звеньями иммунопатогенеза болезни. При этом модули примыкают друг к другу, по-видимому, взаимодействуют функционально, дополнительно усиливая иерархическую организацию воспалительной сети при прогрессировании заболевания.

Четвертый модуль представлен как провоспалительным цитокином ИЛ-31, так и молекулами с анти- и провоспалительной (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-33) и костимулирующей (sCD40L) активностью. При этом противовоспалительные ИЛ-4 и ИЛ-10 составляют регуляторный подмодуль, занимающий периферическое положение в сети, который

пытается противодействовать развивающемуся воспалению, однако его противовоспалительная эффективность при РА часто остается недостаточной. К ним примыкает и ИЛ-33.

Методологический подход, основанный на анализе гиперпродукции цитокинов, позволил выделить дополнительный кластер для ИЛ-33. Он демонстрирует отчетливую независимость от классического провоспалительного ядра при РА. ИЛ-33 обладает специфическими входами регуляции и патогенетическим значением, что обусловлено его уникальным механизмом действия [18]. Высокая частота его гиперпродукции в сочетании с нелинейными и переменными связями этого цитокина с другими анти- и противовоспалительными медиаторами [17] позволяет рассматривать ИЛ-33 не в качестве одного из элементов общего воспалительного ответа, а в роли самостоятельного узла сети.

ИЛ-33, член семейства ИЛ-1, входит в группу молекул аларминов, которые предупреждают клетки иммунной системы о наличии опасности в организме и инициируют воспалительные реакции [19]. По данным метаанализа, при РА повышение его концентрации в сыворотке крови или синовиальной жидкости связано с увеличением риска развития заболевания (ОР: 95 % ДИ; 1,29 [1,15–1,44]) и может рассматриваться как биомаркер прогнозирования риска развития болезни и оценки эффективности терапии [20]. Выявлена положительная петля обратной связи, включающая ИЛ-33, нейтрофилы и фибробластоподобные синовиальные клетки. Под воздействием ИЛ-33 происходит активация нейтрофилов и образование внеклеточных нейтрофильных ловушек, которые, в свою очередь, через Toll-подобный рецептор 9 стимулируют фибробласты синовиальной оболочки к секреции ИЛ-33 и хемокина CXCL8. Последний способствует привлечению нейтрофилов в синовиальную оболочку и увеличению ими продукции внеклеточных нейтрофильных ловушек [21].

ИЛ-33 может реализовывать свое действие через дополнительные сигнальные пути, отличные от других цитокинов. Известно, что сигнальный путь JAK/STAT является основным внутриклеточным каскадом в ответ на воздействие ключевых провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО-α [22]. Полагают, что ИЛ-33 и его рецептор ST2 играют центральную роль в иммунной дисрегуляции синовиальной микросреды у пациентов с РА, способствуя, через путь MAPK/NF-κB, дифференцировке моноцитов в провоспалительный фенотип макрофагов [23]. Результаты проведенного анализа обосновывают и подтверждают выделение среди фенотипов/эндотипов РА [2] самостоятельного кластера ИЛ-33, связанного с воздействием факторов внешней среды, преимущественно инфекциями, играющего важную роль на всех стадиях болезни [24].

Традиционно в Российской Федерации обнаружение РФ или АЦЦП у больных РА рассматривается как важный компонент иммунного ответа организма и патогенеза заболевания. В связи с этим целью настоящей работы также явился кластерный анализ сети цитокинов у пациентов с РА в зависимости от наличия или отсутствия в сыворотке крови данных аутоантител. Получены данные о том, что в группе пациентов, серонегативных по IgM РФ и/или АЦЦП, отмечается формирование нескольких модулей, при этом два из них обладают

выраженным провоспалительным потенциалом. Первый сосредоточен вокруг оси ИЛ-17А/ИЛ-17F/ИЛ-23, а второй образован ИЛ-1 β и ИНФ- γ . ИЛ-33, ИЛ-6 и ИЛ-10 входят в следующий модуль, последний включает ФНО- α , ИЛ-31, sCD40L и ИЛ-4. Это существенно отличает архитектуру цитокиновой сети от серопозитивного по IgM РФ/АЦЦП варианта РА, при котором первый модуль представлен только ИЛ-23 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1 β , ИЛ-25 и ИЛ-17А, а ФНО- α встроен в каждый из них. ИЛ-10 в большей мере приближен к этим двум модулям. Отдельные модули, представлены ИНФ- γ и ИЛ-6, ИЛ-31 и sCD40L, а также ИЛ-33 и ИЛ-4.

В целом эти данные дополняют существующее положение о различных иммуновоспалительных механизмах при серонегативном и серопозитивном субтипах РА [8]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с РА, утвержденных Минздравом России в 2024 г. [1], высокие титры РФ и АЦЦП входят в факторы риска неблагоприятного прогноза (раннее развитие эрозий суставов) и/или недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности в течение не менее 3 месяцев) и при отсутствии противопоказаний рассматриваются в качестве одного из показаний для назначения пациентам с РА терапии ГИБП или тсБПВП. В обновленных рекомендациях EULAR от 2025 г. [25] РФ и АЦЦП не считаются фактором риска неблагоприятного прогноза. В то же время наличие РФ и АЦЦП при РА имеет важное значение для оценки неблагоприятного прогноза в отношении достижения ремиссии на фоне терапии БПВП, ГИБП и тсБПВП [26].

Согласно общим принципам ведения больных РА, представленным в рекомендациях EULAR от 2025 г. [25], для решения проблем, связанных с гетерогенностью РА, пациентам на протяжении всей жизни необходим доступ к множеству препаратов с различными механизмами действия. При этом больным может потребоваться проведение нескольких последовательных курсов терапии. По нашему мнению, полученные нами данные о потенциальных различиях в архитектонике цитокинов при серонегативном и серопозитивном вариантах РА могут явиться дополнительными аргументами для персонализированного подбора терапии при каждом субтипе заболевания.

Это особенно важно в случаях развития неэффективности или нежелательных явлений на фоне длительного применения ингибиторов ФНО- α , ИЛ-6 и/или его рецепторов, тсБПВП, при планировании перевода с одного препарата на другой. Очевидно, что подход в отношении значимости наличия РФ и АЦЦП, изложенный в национальных рекомендациях, более оправдан для ведения больных РА в России. С другой стороны, наличие отдельных общих звеньев в цитокиновой структуре согласуется с практически равной клинической эффективностью данных лекарственных средств при РА [27].

Заключение

В целом результаты кластерного анализа демонстрируют существенные отличия архитектоники сети цитокинов при РА в сравнении с контрольной группой с выделением самостоятельного кластера ИЛ-33. Различия также наблюдаются между серонегативным и серопозитивным субтипами болезни.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации, рубрикатор клинических рекомендаций. Clinical recommendations «Rheumatoid arthritis». Website of the Ministry of Health of the Russian Federation, rubricator of clinical recommendations. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 [дата обращения: 11.03.2026].
2. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (4): 397–420. Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023; 61 (4): 397–420. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
3. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. MedComm. 2024; 5 (3): e509. DOI: 10.1002/mco.2509
4. Cheng X, Meng X, Chen R, Song Z, Li S, Wei S, et al. The molecular subtypes of autoimmune diseases. Comput Struct Biotechnol J. 2024; 23: 1348–1363. DOI: 10.1016/j.csbj.2024.03.026
5. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1
6. Авдеева А.С., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Различное клиническое значение антител к цитрулинированным белкам при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (2): 181–187. Avdeeva A.S., Cherkasova M.V., Nasonov E.L. Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2022; 60 (2): 181–187. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-181-187
7. Gravelle EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. N Engl J Med. 2023; 388 (6): 529–542. DOI: 10.1056/NEJMr2103726
8. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (3): 276–291. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Dibrov D.A. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023; 61 (3): 276–291. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-276-291
9. Kondo N, Kurada T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Int J Mol Sci. 2021; 22 (20): 10922. DOI: 10.3390/ijms222010922
10. Najm A, Ferguson LD, McInnes IB. Cytokine pathways driving diverse tissue pathologies in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2025 Sep 9. DOI: 10.1002/art.43376
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62 (9): 2569–81. DOI: 10.1002/art.27584
12. Дибров Д.А., Авдеева А.С., Диатропов М.Е., Рыбакова В.В., Насонов Е.Л. Связь цитокинового профиля и антител к посттрансляционным модификациям белков у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (2): 186–191. Dibrov D.A., Avdeeva A.S., Diatropov M.E., Rybakova V.V., Nasonov E.L. Relation of cytokine profile and antibody values to post-translational protein modifications in patients with rheumatoid arthritis (preliminary data). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2024; 62 (2): 186–191. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2024-186-191
13. Mars N, Kerola AM, Kauppi MJ, Pirinen M, Elonheimo O, Sokka-Isler T. Cluster analysis identifies unmet healthcare needs among patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2022; 51 (5): 355–362. DOI: 10.1080/03009742.2021.1944306
14. Kaiweil M, Burden AM, Boedecker J, Hügle T, Burkard T. Patient groups in Rheumatoid arthritis identified by deep learning respond differently to biologic or targeted synthetic DMARDs. PLoS Comput Biol. 2023; 19 (6): e1011073. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1011073
15. Sagawa F, Yamada H, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, et al. Determination of the factors associated with antigen-specific CD4+ T-cell responses to BNT162b2 in patients with rheumatoid arthritis. RMD Open. 2024; 10 (1): e003693. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003693
16. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Колышко А.А., Абайтова Н.Е., Леонтьева Е.А. и соавт. Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: связь с активностью и субтипами заболевания. РМЖ. 2024; 6: 47–51. Lapkina N.A., Baranov A.A., Kolinko A.A., Abaytova N.E., Leontieva E.A., et al. Proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: association with disease activity and subtypes. RMJ. 2024; 6: 47–51. (In Russ.).
17. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Воронцова И.М., Коновалов К.М., Чижов П.А. и соавт. Основные про- и противовоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязи и патогенетическое значение. Медицинский алфавит. 2024; (29): 68–74. Lapkina N.A., Baranov A.A., Vorontsova I.M., Kononov K.M., Chizhov P.A., Lebedev O.V., Buydina T.A. The main pro- and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: interrelationships and pathogenetic significance. Medical alphabet. 2024; (29): 68–74. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078563120242968-74
18. Ouyang T, Song L, Fang H, Tan J, Zheng Y, Yi J. Potential mechanistic roles of Interleukin-33 in rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol. 2023; 123: 110770. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110770
19. Danielli MG, Antonelli E, Piga MA, Claudi I, Palmeri D, et al. Alarmins in autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2022; 21 (9): 103142. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103142
20. Liu R, Wang F, Luo X, Yang F, Gao J, et al. The immunomodulatory of interleukin-33 in rheumatoid arthritis: A systematic review. Clin Immunol. 2024; 265: 110264. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110264
21. Tang J, Xia J, Gao H, Jiang R, Xiao L, et al. IL33-induced neutrophil extracellular traps (NETs) mediate a positive feedback loop for synovial inflammation and NET amplification in rheumatoid arthritis. Exp Mol Med. 2024; 56 (12): 2602–2616. DOI: 10.1038/s12276-024-01351-7
22. Rahmati M, Kwesiga MP, Lou J, Tan AL, McDermott MF. Novel targeted therapies for rheumatoid arthritis based on intracellular signalling and immunometabolic changes: a narrative review. Front Biosci (Landmark Ed). 2024; 29 (1): 42. DOI: 10.31083/j.fb2901042
23. Liu R, Shen H, Wang W, Du W, Fu X, et al. IL-33 promotes rheumatoid arthritis progression by enhancing pro-inflammatory macrophage development in the synovial microenvironment. Clin Sci (Lond). 2026; 140 (3): 359–376. DOI: 10.1042/CS20258645
24. Fujimoto S, Niino H. Pathogenic Role of Cytokines in Rheumatoid Arthritis. J Clin Med. 2025; 14 (18): 6409. DOI: 10.3390/jcm14186409
25. Smolen JS, Edwards CJ, Konzett V, Laskou F, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2026; S0003-4967 (26) 00075-0. DOI: 10.1016/j.ard.2026.01.023
26. Saue E, Barnabe C. The usual suspects: Established and emerging predictor variables for remission in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2026; 53 (2): 126–133. DOI: 10.3899/jrheum.2025-0476

27. Насонов Е.Л. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025; 97 (5): 401–411.
Nasonov E. L. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025; 97 (5): 401–411. (In Russ). DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203213

Статья поступила / Received 25.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 27.04.2026
Принята в печать / Accepted 27.04.2026

Сведения об авторах

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

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

Шубин Леонид Борисович, к.м.н., доцент, кафедры общественного здоровья и здравоохранения. ORCID: 0000-0003-4562-7731

Воронцова Инесса Михайловна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0000-0002-8557-7372

Чижов Петр Александрович, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0001-7969-6538

Лебедев Олег Владимирович, к.м.н., зав. базовой кафедрой в г. Костроме. ORCID: 0009-0007-1753-0752

Буйдина Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0000-0003-2487-5760

Никитина Елена Владимировна, сотрудник кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0009-0001-4500-6399

Горохов Иван Алексеевич, ординатор кафедры травматологии и ортопедии. ORCID: 0009-0005-1043-806X

About authors

Baranov Andrey A., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry. ORCID: 0000-0001-7847-1679

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

Shubin Leonid B., PhD Med Sci, associate professor at Dept Public Health and Healthcare. ORCID: 0000-0003-4562-7731

Vorontsova Inessa M., PhD Med Sci, associate professor at Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry. ORCID: 0000-0002-8557-7372

Chizhov Petr A., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0001-7969-6538

Lebedev Oleg V., PhD Med Sci, head at Base Dept in Kostroma, deputy chief physician for Medical Part No 2. ORCID: 0009-0007-1753-0752

Buydina Tatyana A., PhD Med Sci, associate professor at Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry. ORCID: 0000-0003-2487-5760

Nikitina Elena V., employee at Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry Department. ORCID: 0009-0001-4500-6399

Gorohov Ivan A., resident at Dept of Traumatology and Orthopedics. ORCID: 0009-0005-1043-806X

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

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

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

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

Для цитирования: Баранов А.А., Лапкина Н.А., Шубин Л.Б., Воронцова И.М., Чижов П.А., Лебедев О.В., Буйдина Т.А., Никитина Е.В., Горохов И.А. Цитокиновые кластеры при ревматоидном артрите: патогенетические параллели. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-38-44>

For citation: Baranov A. A., Lapkina N. A., Shubin L. B., Vorontsova I. M., Chizhov P. A., Lebedev O. V., Buydina T. A., Nikitina E. V., Gorohov I. A. Cytokine clusters in rheumatoid arthritis: pathogenetic parallels. *Medical alphabet*. 2026; (12): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-38-44>



DOI: 10.33667/2078-5631-2026-12-44-48

Оценка возможности использования фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом

П. И. Кулакова¹, Г. В. Лукина^{1,2}, Е. А. Александрова¹, А. А. Новиков¹, М. А. Борисова¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить возможность использования определения уровня фекального кальпротектина для ранней диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включены 70 пациентов с достоверным диагнозом АС старше 18 лет: мужчин 52 (74,3%), женщин 18 (25,7%) возрастом 47,4±8,8 года с длительностью заболевания 19,6±7,9 года. Всем пациентам проведены анализы крови (в том числе СОЭ, СРБ, HLAB27 антиген), эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия, исследование уровня ФК с использованием метода латеральной иммунохроматографии экспресс-анализатором BIHLMANN Quantum Blue Calprotectin High Range assay с высокой чувствительностью 100 мкг/г кала и с диапазоном 100–1800 мкг/г кала.

Результаты. У всех пациентов отмечалась высокая активность заболевания: BASDAI 5,4±1,4, ASDAS СРБ 3,6±0,8. ВЗК диагностировано в 18 случаях (25,7%). У 77% пациентов с АС уровень ФК превышал 100 мкг/г, у 28% – более 1800 мкг/л. Уровень ФК составил более 1000 мкг/г у 63%. У пациентов с ВЗК уровень ФК был более 100 мкг/г кала, средний уровень ФК выше у пациентов с ВЗК (1141,3 мкг/г), чем без него (787 мкг/г). У всех пациентов с уровнем ФК менее 300 мкг/г кала активного ВЗК не было обнаружено. Уровни ФК коррелировали с СРБ ($r=0,366$) и СОЭ ($r=0,366$) ($p<0,001$). Позитивный HLAB27 антиген обнаружен у всех пациентов с ВЗК.

Заключение. У пациентов с АС и ВЗК отмечались более высокие уровни ФК, чем у пациентов без ВЗК. Нормальные значения ФК у пациентов с АС свидетельствуют об отсутствии воспаления в кишечнике. Также отмечалась связь повышения уровня ФК с активностью АС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, спондилоартриты, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, кальпротектин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.