

## ИНТЕРЛЕЙКИН-10 КАК МАРКЕР ПОЛИАРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Хусаинова Г.М.<sup>1</sup>, Абрамовских О.С.<sup>1</sup>, Долгушина А.И.<sup>1</sup>, Генкель В.В.<sup>1</sup>, Никушкина К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: husainovagm@yandex.ru

Оценить возможные связи между показателями функциональной активности нейтрофилов и уровнями фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4), интерлейкина (ИЛ)-10, ИЛ-17А, ИЛ-23 у пациентов с ВЗК и внекишечным проявлением в виде суставного синдрома. В исследование включены 97 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и суставным синдромом, среди которых у 37 пациентов диагностирован остеоартрит, у 47 пациентов – периферический артрит, у 13 пациентов – артралгия. ФНО- $\alpha$ , PAD-4, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-23 определяли в сыворотке крови с помощью стандартных наборов реактивов для иммуноферментного анализа. Возраст пациентов с остеоартритом был статистически значимо старше пациентов с периферическим артритом ( $p < 0,016$ ). Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови значимо не различалась у пациентов с различными вариантами поражения суставов. Однако среди пациентов с вовлечением более 3 суставов были выявлены статистически значимо меньшие значения концентрации сывороточного ИЛ-10. Пороговое значение ИЛ-10  $\leq 2,714$  пг/мл позволяло диагностировать полиартрит с чувствительностью 61,1% и специфичностью 70,4% (индекс Юдена 0.3153; PPV 34,4; NPV 87,7). По данным логистического регрессионного анализа, снижение ИЛ-10  $\leq 2,714$  пг/мл ассоциировалось с ОШ наличия полиартрита 3,903 (95% ДИ 1,306-11,664;  $p = 0,0148$ ) независимо от пола, возраста и варианта ВЗК (ЯК или БК). Пациенты с ВЗК и периферическим артритом были более молодого возраста. Снижение концентрации ИЛ-10  $\leq 2,714$  пг/мл позволяло диагностировать полиартрит с чувствительностью 61,1% и специфичностью 70,4%.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; внекишечные проявления; периферический артрит; остеоартрит; цитокины; врожденный иммунитет; интерлейкин-10.

## INTERLEUKIN-10 AS A MARKER OF POLYARTHRITIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Khusainova G.M.<sup>1</sup>, Abramovskikh O.S.<sup>1</sup>, Dolgushina A.I.<sup>1</sup>, Genkel V.V.<sup>1</sup>, Nikushkina K.V.

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: husainovagm@yandex.ru

To evaluate possible relationships between the functional activity of neutrophils and the levels of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , peptidyl-arginine deiminase type 4 (PAD-4), interleukin (IL)-10, IL-17A, IL-23 in patients with IBD and extraintestinal manifestation in the form of articular syndrome. The study included 97 patients with inflammatory bowel disease and articular syndrome, among which 37 patients were diagnosed with osteoarthritis, 47 patients with peripheral arthritis, and 13 patients with arthralgia. TNF- $\alpha$ , PAD-4, IL-10, IL-17A, IL-23 were determined in blood serum using standard enzyme immunoassay kits. The age of patients with osteoarthritis was statistically significantly older than those with peripheral arthritis ( $p < 0.016$ ). The concentration of IL-10 in the blood serum did not differ significantly in patients with various types of joint damage. However, among patients with involvement of more than 3 joints, statistically significantly lower serum IL-10 concentrations were found. The threshold value of IL-10  $\leq 2.714$  pg/ml made it possible to diagnose polyarthritis with a sensitivity of 61.1% and a specificity of 70.4% (Youden index 0.3153; PPV 34.4; NPV 87.7). According to logistic regression analysis, a decrease in IL-10  $\leq 2.714$  pg/ml was associated with an OR for the presence of polyarthritis 3.903 (95% CI 1.306-11.664;  $p = 0.0148$ ) regardless of gender, age and type of IBD (UC or CD). Patients with IBD and peripheral arthritis were younger. A decrease in the concentration of IL-10  $\leq 2.714$  pg/ml made it possible to diagnose polyarthritis with a sensitivity of 61.1% and a specificity of 70.4%.

Keywords: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; extraintestinal manifestations; peripheral arthritis; osteoarthritis; cytokines; innate immunity; interleukin-10.

Одним из часто встречающихся внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является поражение опорно-двигательного аппарата, распространенность артропатий достигает 50% среди пациентов с ВЗК [1; 2]. Согласно современным представлениям, общими характеристиками для ВЗК и спондилоартритов (СпА) являются генетическая предрасположенность с чувствительностью к факторам окружающей среды (курение, стрессы, инфекции) и дефекты иммунной регуляции, приводящие к аутоиммунным и аутовоспалительным реакциям. Помимо иммуногенетического маркера высокой предрасположенности к СпА – человеческого лейкоцитарного антигена HLA B27 (Human leukocytic antigen B27), полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS) выявили полиморфизмы в интерлейкине-23R (ИЛ-23R), ИЛ-12, STAT3, PTGER4, ИЛ-6R, ИЛ-10 и CARD9 [3]. Изучение механизмов, лежащих в основе иммунной регуляции и разрешения воспаления, представляет большой интерес для лучшего понимания патофизиологии внекишечных проявлений ВЗК и разработки новых подходов к терапии [4]. При обсуждении реализации механизмов врожденного и приобретенного иммунитета первоочередное значение уделяется провоспалительным цитокинам – фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинам (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и т.д.), что привело к созданию генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для лечения ВЗК и СпА. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при ВЗК и СпА является в том числе результатом запуска сигнальных путей нейтрофилов. Активность нейтрофилов реализуется посредством фагоцитоза с образованием активных форм кислорода (АФК) и нетоза - образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Роль противовоспалительных цитокинов в регуляции и разрешении воспаления при различных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях и их возможный терапевтический потенциал требуют уточнения.

Цель исследования – оценить возможные связи между показателями функциональной активности нейтрофилов и уровнями ФНО- $\alpha$ , пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4), ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-23 у пациентов с ВЗК и внекишечным проявлением в виде суставного синдрома.

**Материал и методы исследования.** Дизайн – одномоментное исследование. В исследование включены пациенты, обратившиеся в гастроэнтерологический кабинет и находившиеся на стационарном лечении ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в период с декабря 2019 года по январь 2021 года. Все пациенты подписали информированное согласие, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ (протокол № 10 от 15.11.2019). Критерии включения: установленный диагноз язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК), возраст старше 18 лет, согласие пациента на участие в

исследовании. Критерии исключения: наличие острых инфекционных заболеваний, онкологические заболевания с активностью процесса в течение последних пяти лет, беременные. Диагноз ЯК и БК устанавливался в соответствии с актуальными национальными клиническими рекомендациями [5; 6]. Выявление артропатий и наличия воспалительной боли в спине проводилось согласно критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, 2009), клинико-лабораторное и инструментальное обследования - согласно клиническим рекомендациям [7].

Для иммунологического исследования использовали венозную кровь, которую забирали в вакуумную пробирку с литий-гепарином объемом 6 мл. Исследование субпопуляционного спектра лейкоцитов крови проводили методом проточной цитометрии на проточном цитометре Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). Для фенотипирования и дифференцировки субпопуляций нейтрофилов использовали конъюгаты моноклональных антител: CD3, PE-eFluor 610 (eBioscience, США); CD19, PE (eBioscience, США); CD56, PE (eBioscience, США); CD4, APC (eBioscience, США); CD8, PE-Cy5.5 (Invitrogen, США); CD25, PE-Cy7 (eBioscience, США); CD127, FITC (eBioscience, США).

Функциональную активность нейтрофилов периферической крови исследовали по показателям поглотительной способности частиц монодисперсного полистирольного латекса (активность, интенсивность фагоцитоза, фагоцитарное число), показателям кислородзависимого метаболизма в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ): активности и интенсивности спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Лизосомальную активность определяли по интенсивности люминесценции лизосом, обработанных акридиновым оранжевым [8].

Концентрацию PAD4 в сыворотке оценивали методом ELISA с использованием наборов производства Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (КНР). Концентрацию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 в сыворотке оценивали методом ELISA с использованием тест-системы «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию ИЛ-17A, ИЛ-23 в сыворотке оценивали методом ELISA с использованием тест-системы Cloud-Clone Corp. (КНР). Исследование уровня цитокинов и PAD4 проводили на иммуноферментном анализаторе ADALTIS Personal LAB (Италия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS v.19 и MedCalc v.20.218. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна - Уитни. Для сравнения

качественных данных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении трёх групп использовали критерий Краскела - Уоллиса с последующим апостериорным сравнением критерием Данна с поправкой уровня значимости по Бонферрони. Диагностическую значимость количественных признаков определяли ROC-анализом. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В исследование были включены 97 пациентов. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Показатели/ Characteristics	БК/ CD (n=13)	ЯК/ UC (n=84)	Всего/ Total (n=97)	p
Мужчины (n, %)/ Male (n, %) Женщины (n, %)/ Female (n, %)	2 (15,4%) 11 (84,6%)	41 (48,8%) 43 (51,2%)	43 (44,3%) 54 (55,7%)	0,024
Возраст, лет (Me, ИИ)/ Age, years (Me [LQ; UQ])	40 (32,5; 64,0)	45 (34,3; 56,8)	45 (34,5; 57,0)	0,987
Возраст начала заболевания, лет (Me, ИИ)/ Age of IBD onset, years (Me [LQ; UQ])	33 (29,0; 54,5)	37 (28,0; 47,5)	36 (28,0; 48,0)	0,983
Тяжесть/ IBD severity: Легкая (n, %)/ Mild (n, %) Средняя (n, %)/ Moderate (n, %) Тяжелая (n, %)/ Severe (n, %)	2 (15,4%) 3 (23,1%) 8 (61,5%)	19 (22,6%) 24 (28,6%) 41 (48,8%)	21 (21,6%) 27 (27,8%) 49 (50,6%)	0,556 0,681 0,393
Локализация БК/ CD localization: Верхние отделы ЖКТ (n, %)/ Isolated upper disease (n, %) Терминальный илеит (n, %)/ Peal (n, %) Илеоколит (n, %)/ Peocolonic (n, %) Колит (n, %)/ Colonic (n, %)	1 (7,7%) 2 (15,4%) 6 (46,2%) 5 (38,4%)			
Локализация ЯК/ UC localization: Проктит (n, %)/ Proctitis (n, %) Левосторонний колит (n, %)/ Left-sided colitis (n, %) Тотальный колит (n, %)/ Pancolitis (n, %)		4 (4,8%) 19 (22,6%) 61 (72,6%)		

Примечания: БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Comments: IBD = inflammatory bowel disease; CD = Crohn's disease; UC = ulcerative colitis; LQ = lower quartile; UQ = upper quartile.

При оценке гендерного состава среди пациентов с болезнью Крона мужчины встречались реже, в то время как сравнительная оценка тяжести течения ВЗК достоверных различий между группами не выявила.

Среди пациентов с жалобами на боли в суставах остеоартрит диагностирован у 37 (38,1%) пациентов, периферический артрит у 47 (48,5%) пациентов. У 13 (13,4%) пациентов не выявлено объективных признаков воспаления, нарушения функции суставов, установлена артралгия и рекомендовано динамическое наблюдение. Проведенный анализ позволил установить статистически значимые различия возраста пациентов с определенной артропатией ( $p < 0,0001$ ). Апостериорные сравнения показали, что по возрасту пациенты с остеоартритом были статистически значимо старше пациентов с периферическим артритом ( $p < 0,016$ ). На рисунке 1 представлены значения возраста пациентов с ВЗК с суставным синдромом.

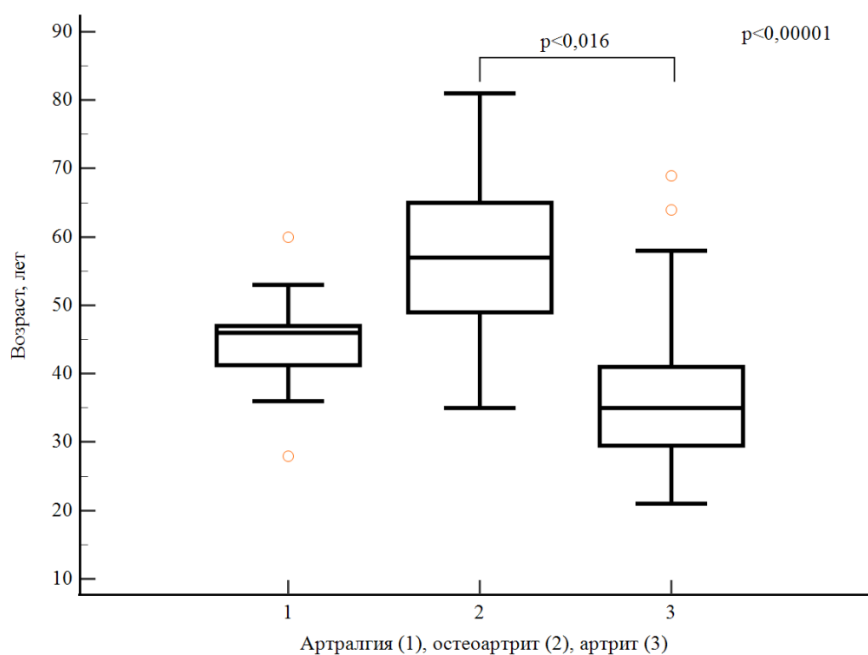


Рис. 1. Возраст пациентов с артропатиями при воспалительных заболеваниях кишечника

Оценка уровня цитокинов, PAD4, функциональной активности нейтрофилов и субпопуляционного состава лейкоцитов представлена в таблице 2.

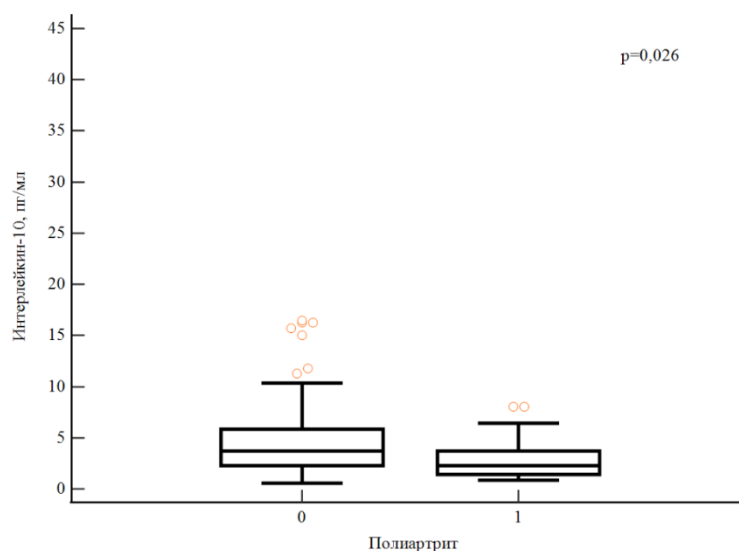
Таблица 2

Показатели гуморальных и клеточных факторов иммунитета у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и жалобами на боли в суставах

Показатели/ Characteristics	БК/ CD (n=13)	ЯК/ UC (n=84)	Всего/ Total (n=97)	p
PAD4, нг/мл (Ме, ИИ)/ PAD4, ng/ml (Ме [LQ; UQ])	0,272 (0,071; 0,670)	0,269 (0,159; 0,521)	0,269 (0,145; 0,524)	0,818
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , пг/мл (Ме, ИИ)/ Tumor necrosis factor $\alpha$ , pg/ml (Ме [LQ; UQ])	3,793 (2,586; 26,538)	2,457 (1,983; 3,944)	2,672 (1,983; 4,138)	0,045
Интерлейкин-10, пг/мл (Ме, ИИ)/ Interleukin -10, pg/ml (Ме [LQ; UQ])	3,857 (1,429; 5,714)	3,429 (2,250; 5,625)	3,429 (2,071; 5,625)	0,685
Интерлейкин -17А, пг/мл (Ме, ИИ)/ Interleukin -17A, pg/ml (Ме [LQ; UQ])	0,555 (0,454; 0,808)	0,606 (0,429; 0,959)	0,606 (0,454; 0,947)	0,464
Интерлейкин -23, пг/мл (Ме, ИИ)/ Interleukin -23, pg/ml (Ме [LQ; UQ])	6,14 (3,07; 16,4)	1,991 (1,245; 5,228)	2,365 (1,266; 6,037)	0,009
<b>Функциональная активность нейтрофилов/ Functional activity of neutrophils</b>				
Фагоцитоз нейтрофилов, активность, % (Ме, ИИ)/ Neutrophil phagocytosis, activity, % (Ме [LQ; UQ])	50,0 (32,25; 58,75)	44,0 (34,0; 60,0)	44,0 (34,0; 59,0)	0,985
Фагоцитоз нейтрофилов, интенсивность, у.е. (Ме, ИИ)/ Neutrophil phagocytosis, intensity, units (Ме [LQ; UQ])	2,5 (1,508; 4,740)	1,52 (0,9; 3,0)	1,62 (0,94; 3,0)	0,263
Фагоцитоз нейтрофилов, у.е. (Ме, ИИ)/ Neutrophil phagocytosis, CU (Ме [LQ; UQ])	5,05 (4,275; 7,175)	3,6 (2,5; 5,4)	3,9 (2,5; 5,4)	0,079
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, активность, % (Ме, ИИ)/ Neutrophils NBT, spontaneous, activity, % (Ме [LQ; UQ])	23,0 (10,75; 41,50)	20,0 (13,0; 32,0)	20,0 (13,0; 32,0)	0,834
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, активность, % (Ме, ИИ)/ Neutrophils NBT, induced, activity, % (Ме [LQ; UQ])	25,5 (14,0; 34,0)	24,0 (14,0; 34,0)	24,0 (14,0; 34,0)	0,537
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е. (Ме, ИИ)/ Neutrophil lysosomal activity, CU (Ме [LQ; UQ])	304,5 (254,5; 326,0)	288,0 (264,0; 322,0)	291,0 (263,0; 325,0)	0,717
<b>Субпопуляционный состав лимфоцитов/ Subpopulation composition of lymphocytes</b>				
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), % (Ме, ИИ)/ CD3 <sup>+</sup> cells, % (Ме [LQ; UQ])	85,21 (65,3; 88,39)	77,98 (70,94; 83,32)	78,67 (70,76; 84,79)	0,674
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), кл/мкл (Ме, ИИ)/ CD3 <sup>+</sup> cells, cells/ $\mu$ l (Ме [LQ; UQ])	1160,0 (600,5; 2606,5)	1831,0 (1267,25; 2295,0)	1776,0 (1244,5; 2293,0)	0,344

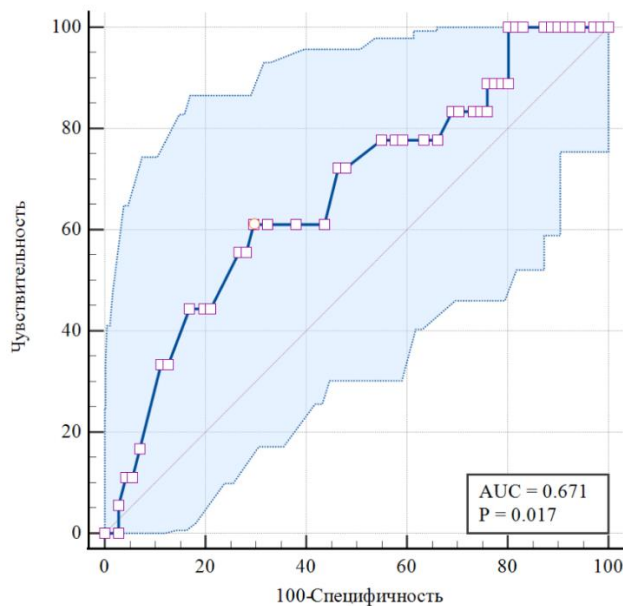
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), % (Ме, ИИ)/ CD3+CD4+ cells, % (Ме [LQ; UQ])	49,5 (33,8; 54,9)	45,81 (37,51; 53,87)	45,95 (36,78; 53,66)	0,875
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), кл/мкл (Ме, ИИ)/ CD3+CD4+ cells, cells/ $\mu$ l (Ме [LQ; UQ])	663,0 (342,5; 1552,5)	899,5 (703,5; 1387,0)	890 (681,5; 1372)	0,275
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), % (Ме, ИИ)/ CD3+CD8+ cells, % (Ме [LQ; UQ])	27,4 (23,73; 42,60)	29,2 (22,1; 35,0)	28,95 (22,16; 35,51)	0,813
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), кл/мкл (Ме, ИИ)/ CD3+CD8+ cells, cells/ $\mu$ l (Ме [LQ; UQ])	460,0 (232,0; 1099,0)	640,5 (485,3; 869,3)	635,0 (457,0; 891,0)	0,563
Т-НК-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), % (Ме, ИИ)/ CD3+CD56+ cells, % (Ме [LQ; UQ])	5,8 (3,04; 17,31)	4,36 (2,37; 7,60)	4,8 (2,45; 8,05)	0,357
Т-НК-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ), кл/мкл (Ме, ИИ)/ CD3+CD56+ cells, cells/ $\mu$ l (Ме [LQ; UQ])	60,0 (39,5; 196,5)	103,0 (29,75; 201,25)	102,0 (32,0; 200,5)	0,906
НК-лимфоциты (CD3 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup> ), % (Ме, ИИ)/ CD3-CD56+ cells, % (Ме [LQ; UQ])	4,38 (3,60; 6,24)	5,68 (2,73; 10,29)	5,6 (2,8; 9,0)	0,617
НК-лимфоциты (CD3 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup> ), кл/мкл (Ме, ИИ)/ CD3-CD56+ cells, cells/ $\mu$ l (Ме [LQ; UQ])	66,0 (38,0; 166,0)	126,0 (46,3; 243,3)	122,0 (46,5; 232,5)	0,423
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), % (Ме, ИИ)/ CD19+ cells, % (Ме [LQ; UQ])	7,5 (4,7; 27,7)	11,1 (5,9; 18,4)	11,04 (5,84; 18,9)	0,958
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), кл/мкл (Ме, ИИ)/ CD19+ cells, cells/ $\mu$ l (Ме [LQ; UQ])	146,0 (45,0; 754,5)	217,5 (111,5; 450,5)	205,0 (107; 447)	0,47

Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови значимо не различалась у пациентов с различными вариантами поражения суставов. Однако среди пациентов с вовлечением более трех суставов были выявлены статистически значимо меньшие значения концентрации сывороточного ИЛ-10 (рис. 2).



*Рис. 2. Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от наличия полиартрита*

С целью изучения потенциальной диагностической эффективности сывороточной концентрации ИЛ-10 в отношении выявления полиартрита у пациентов с ВЗК был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на рисунке 3.



*Рис. 3. ROC-кривая диагностической эффективности показателя ИЛ-10 при наличии полиартрита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника*

Пороговое значение ИЛ-10  $\leq 2,714$  пг/мл позволяло диагностировать полиартрит с чувствительностью 61,1% и специфичностью 70,4% (индекс Юдена 0.3153; PPV 34,4; NPV



87,7). По данным логистического регрессионного анализа, снижение ИЛ-10  $\leq 2,714$  пг/мл ассоциировалось с ОШ наличия полиартрита 3,903 (95% ДИ 1,306-11,664;  $p=0,0148$ ) независимо от пола, возраста и варианта ВЗК (ЯК или БК).

Распространенность артрита снижается с возрастом у пациентов с ВЗК, что не противоречит полученным данным, где пациенты с периферическим артритом были значимо младше [1]. Если говорить о роли участия врожденного иммунитета в патогенезе спондилоартритов, то в настоящее время нейтрофилы и NETs являются ключевыми источниками ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17, играющими важную роль в хронизации воспаления и остеогенезе при АС [9]. РНК-секвенирование на модели экспериментального спондилоартрита показало, что гены, связанные с функцией нейтрофилов и образованием NETs, были одними из самых активированных [10]. Кроме того, нейтрофилы были идентифицированы как тип клеток с наибольшей экспрессией ИЛ-17 в биоптатах апофизарных суставов больных АС. В то же время модели на животных продемонстрировали, что ИЛ-1 $\beta$  может активировать остеокласты, резорбирующие кость, и индуцировать разрушение суставов, в то время как повышенная экспрессия ИЛ-1 $\beta$  была обнаружена в синовиальной оболочке пациентов со спондилоартритом [9]. В проведенном исследовании не было выявлено взаимосвязей между PAD4 и показателями кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. Можно предположить, что нейтрофилы и NETs участвуют в активации других иммунных и структурных клеток, повышая выработку провоспалительных цитокинов и усиливая воспаление не только в кишечнике, но и в периферических суставах. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, могут индуцировать высокие уровни маркеров окислительного стресса, что может быть связано с высвобождением NETs. Таким образом, в воспалительном ответе при артрите у пациентов с ВЗК могут участвовать оба пути – высвобождение NET и секреция провоспалительных цитокинов нейтрофилами, которые по принципу положительной обратной связи вызывают высвобождение NETs.

Роль ИЛ-10 в патогенезе ВЗК убедительно доказана. В настоящем исследовании выявлено снижение концентрации ИЛ-10 в крови у пациентов с вовлечением более 3 суставов в артропатии при ВЗК. Получены данные о корреляции полиморфизмов ИЛ-10, ИЛ-10R $\alpha$  и ИЛ-10R $\beta$  с ранним началом колита у пациентов. GWAS дополнительно выявили важную роль оси ИЛ-10 в развитии ВЗК как у мышей, так и у людей [11; 12]. Сходным образом ИЛ-10 способствует ослаблению экспериментального артрита, предположительно, влияя на баланс между клетками Th-17 и Treg-клетками [13]. ИЛ-10 является мощным иммуномодулирующим цитокином, концентрация которого повышена как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом. In vitro нейтрализация ИЛ-10 в культурах синовиальных мембран при РА приводила к увеличению экспрессии ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [14].

Переход синовиальных макрофагов между провоспалительным и противовоспалительным фенотипом может играть ключевую роль в построении внутрисуставного микроокружения. Провоспалительный каскад, индуцируемый ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, тесно связан с макрофагами фенотипа M1, что приводит к продукции прохондролитических медиаторов. Однако ИЛ-10, хемокин CCL-18, инсулиноподобный фактор роста (IGF) и трансформирующий фактор роста (TGF) тесно связаны с макрофагами M2, что приводит к защите хряща и ускорению регенерации. Исследования показывают, что остеоартрит в основном возникает в результате активации врожденного иммунного ответа, индуцированного макрофагами, значительную долю которых составляет фенотип M1. Показано, что ИЛ-10 подавляет инфильтрацию и активацию нейтрофилов в синовиальной оболочке благодаря переходу в сторону M2. У пациентов с остеоартритом ИЛ-10 уменьшает количество специфических рецепторов для ФНО- $\alpha$  и влияние ФНО- $\alpha$  на фибробласты путем подавления PEG2, COX2 и PLA2 и, модулируя пути митохондриального апоптоза, может ингибировать апоптоз хондроцитов [15].

В настоящей работе на основании регрессионного анализа установлено, что уровень ИЛ-10, независимо от пола, возраста и варианта ВЗК, является фактором, ассоциированным с полиартритом любой этиологии. Количественная оценка ИЛ-10 имеет потенциал в качестве вспомогательного сывороточного маркера для быстрой и доступной диагностики артропатий у пациентов с ВЗК.

Основным ограничением настоящего исследования был небольшой размер выборки, что требует дальнейших исследований с большим числом пациентов.

**Заключение.** Пациенты с ВЗК и периферическим артритом были более молодого возраста. Снижение концентрации ИЛ-10  $\leq 2,714$  пг/мл позволяло диагностировать полиартрит с чувствительностью 61,1% и специфичностью 70,4%.

### Список литературы

1. Wang C.R., Tsai H.W. Seronegative spondyloarthropathy-associated inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. 2023. Vol. 29. Is. 3. P. 450-468. DOI: 10.3748/wjg.v29.i3.450.
2. Ben Nessib D., Ferjani H., Maatallah K., Rahmouni S., Kaffel D., Hamdi W. Update on therapeutic management of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease // Clin. Rheumatol. 2020. Vol. 39. Is. 12. P. 3543-3553. DOI: 10.1007/s10067-020-05136-x.
3. Qaiyum Z., Lim M., Inman R.D. The gut-joint axis in spondyloarthritis: immunological, microbial, and clinical insights // Semin Immunopathol. 2021. Vol. 43. Is. 2. P. 173-192. DOI: 10.1007/s00281-021-00845-0.

4. Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Влияние локальной озонотерапии на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 1. С. 47-53.
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданын А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г.10., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2017. № 1 (59). С. 6-30.
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданын А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // Колопроктология. 2017. № 2 (60). С. 7-29.
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
8. Долгушин И.И., Савочкина А.Ю., Пыхова Л.Р., Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., Полторак А.Е. Сравнительный анализ показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13, № 2-1 (22). С. 236-238. DOI: 10.31857/S102872210006586-9.
9. Papagoras C., Chrysanthopoulou A., Mitsios A., Ntinopoulou M., Tsironidou V., Batsali A.K., Papadaki H.A., Skendros P., Ritis K. IL-17A expressed on neutrophil extracellular traps promotes

- mesenchymal stem cell differentiation toward bone-forming cells in ankylosing spondylitis // *Eur. J. Immunol.* 2021. Vol. 51. Is. 4. P. 930-942. DOI: 10.1002/eji.202048878.
10. Van Tok M.N., Duivenvoorde L.M., Kramer I., Ingold P., Pfister S., Roth L., Blijdorp I.C., Sande M.G., Taurog J.D., Kolbinger A., Baeten L.D. Interleukin-17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2019. Vol. 71. P. 612–625. DOI: 10.1002/art.40770.
  11. Wei H.X., Wang B., Li B. IL-10 and IL-22 in Mucosal Immunity: Driving Protection and Pathology // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1315. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01315.
  12. Koelink P.J., Bloemendaal F.M., Li B., Westera L., Vogels E.W.M., van Roest M., Gloudemans A.K., van 't Wout A.B., Korf H., Vermeire S., Te Velde A.A., Ponsioen C.Y., D'Haens G.R., Verbeek J.S., Geiger T.L., Wildenberg M.E., van den Brink G.R. Anti-TNF therapy in IBD exerts its therapeutic effect through macrophage IL-10 signalling // *Gut.* 2020. Vol. 69. Is. 6. P. 1053-1063. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318264.
  13. Park M.J., Kim E.K., Lee E.J., Baek J.A., Park S.H., Kwok S.K., Cho M.L. Interleukin-10 produced by myeloid-derived suppressor cells is critical for the induction of Tregs and attenuation of rheumatoid inflammation in mice // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. P. 3753.
  14. Chen Z., Bozec A., Ramming A., Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019. Vol. 15. Is. 1. P. 9-17. DOI: 10.1038/s41584-018-0109-2.
  15. Wang L., He C. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis // *Front Immunol.* 2022. Vol. 12. Is. 13. P. 967193. DOI: 10.3389/fimmu.2022.967193.