



Оригинальная статья

Роль CD14 в патогенезе ревматоидного артрита

В.Б. Калиберденко¹, А.В. Петров¹, А.А. Горлов¹, Э.Р. Загидуллина^{1✉}, Т.С. Пронькина¹,
Е.С. Горбенко¹, Д.И. Бачалова¹, А.И. Батькаева²

¹ СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ m.igarasi@yandex.ru

Аннотация

Цель. Выявить возможную корреляцию между концентрацией sCD14 и тяжестью протекания ревматоидного артрита, определить роль в патологическом процессе.

Материал и методы. Литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и GoogleScholarc.

Заключение. CD14 выполняет несколько важных и потенциально различных биологических функций, включая связывание эндотоксина, опосредование клеточного апоптоза, а также регуляцию активации и функций лимфоцитов, выступает в качестве белка острой фазы. sCD14 может служить потенциальной «связью», объясняющей повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемый у пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, CD14, моноциты.

Для цитирования: Калиберденко В.Б., Петров А.В., Горлов А.А., Загидуллина Э.Р., Пронькина Т.С., Горбенко Е.С., Бачалова Д.И., Батькаева А.И. Роль CD14 в патогенезе ревматоидного артрита. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (6): 86–89. DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00635

Оригинальная статья

The role of CD14 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

Vitaly B. Kaliberdenko¹, Andrey V. Petrov¹, Alexander A. Gorlov¹, Emiliya R. Zagidullina^{1✉},
Tatiana S. Pronkina¹, Ekaterina S. Gorbenko¹, Darya I. Bachalova¹, Amina I. Batkaeva²

¹ Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

✉ m.igarasi@yandex.ru

Abstract

Objective. To identify a possible correlation between the concentration of sCD14 and the severity of rheumatoid arthritis, to determine its role in the pathological process.

Material and methods. The literature review includes an analysis of scientific papers from the databases PubMed, MEDLINE, Embase, eLibrary, CyberLeninka and GoogleScholars.

Conclusion. CD14 performs several important and potentially different biological functions, including endotoxin binding, mediation of cellular apoptosis, as well as regulation of lymphocyte activation and function, and acts as an acute phase protein. sCD14 may serve as a potential "link" explaining the increased risk of cardiovascular disease observed in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, CD14, monocytes.

For citation: Kaliberdenko V.B., Petrov A.V., Gorlov A.A., Zagidullina E.R., Pronkina T.S., Gorbenko E.S., Bachalova D.I., Batkaeva A.I. The role of CD14 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (6): 86–89 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.6.00635

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное системное аутоиммунное заболевание, которое приводит к прогрессирующей инвалидности, системным осложнениям и ранней смерти [1, 2]. РА характеризуется воспалением и гиперплазией синовиальной оболочки, выработкой аутоантител, в том числе ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам, деформацией хрящей и костей, а также системными проявлениями, в том числе сердечно-сосудистыми, легочными, кожными и скелетными нарушениями [2]. При отсутствии раннего и агрессивного лечения РА может привести к потере функции, инва-

лидности, снижению качества жизни и увеличению смертности [3–6].

В настоящее время считается, что начало развития РА имеет мультифакторный характер. Этиологические факторы разделяются на экзогенные (инфекции, особенности внешней среды) и эндогенные (генетическая предрасположенность). Среди инфекционных факторов выделяют микоплазмы, ретровирусы, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, кишечную микрофлору [7].

Особая роль в развитии местных и системных повреждений тканей при РА принадлежит высокомолекулярным иммунным комплексам, которые реагируют с

моноцитами и макрофагами, активируют комплемент и хемотаксис нейтрофилов [8].

Фагоциты как эффекторное звено патологических иммунных реакций при РА, взаимодействуя с иммунными комплексами, выбрасывают в окружающую среду лизосомные ферменты и кислородные радикалы, которые разрушают синовиальную оболочку и хрящи сустава, что придает тканям аутоантгенные свойства. Нейтрофилы и моноциты фагоцитируют иммунные комплексы и продукты разрушения тканей, способствуя удалению их из организма [9].

Моноциты являются важнейшими врожденными эффекторными клетками, играющими ключевую роль в развитии воспаления при РА. Моноциты представляют собой фенотипически неоднородную популяцию иммунных клеток, способных дифференцироваться в макрофаги, дендритные клетки и остеокласты в зависимости от требований микроокружения. Помимо своей основной роли в качестве клеток-предшественников, моноциты функционально специализируются на фагоцитозе инородных частиц, выделяют множество провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-1 β и CXCL10, и участвуют в выработке активных форм кислорода. Моноциты периферической крови также могут выступать в качестве клеточных биомаркеров для оценки активности РА и реакции на лечение. Исследования показывают, что доля циркулирующих моноцитов положительно коррелирует с активностью РА [10–14].

CD14 и толл-подобные рецепторы (TLR) – это рецепторы распознавания образов, экспрессируемые на различных воспалительных клетках и играющие центральную роль как в защите организма, так и в патогенезе хронических воспалительных заболеваний, включая РА. CD14 экспрессируется на моноцитах как мембраносвязанный белок и в циркулирующей растворимой форме (sCD14). Вместе с липополисахаридом (ЛПС) и связывающим ЛПС белком sCD14 образует тримолекулярный лиганд, который взаимодействует с комплексом рецепторов TLR4/MD-2 на поверхности клетки. Активация этого комплекса приводит к активации механизмов врожденной защиты организма, стимулируя выработку многочисленных провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-1 β , два основных медиатора воспаления, участвующих в патогенезе РА [15–17].

Помимо участия в связывании TLR, было высказано предположение, что экспрессия sCD14 представляет собой реакцию острой фазы. В соответствии с этим концентрация sCD14 в сыворотке крови повышена при ряде воспалительных заболеваний, включая РА, заболевания пародонта, артрит, вызванный кристаллами, реактивный артрит, атопический дерматит, системную красную волчанку и болезнь Кавасаки. Кроме того, снижение концентрации sCD14 коррелирует с реакцией на лечение в проспективном исследовании, посвященном ингибированию ФНО- α у ограниченного числа пациентов с РА [18–21].

Эти наблюдения подтверждают потенциальную роль sCD14 в патогенезе заболевания, но факторы, влияющие на экспрессию sCD14 при РА, до конца не изучены. В частности, не проводилось крупномасштабных комплексных исследований, изучающих взаимосвязь между концентрацией sCD14 и показателями активности РА. Такое исследование могло бы дать представление о том, какие проявления РА наиболее тесно связаны с реакциями острой фазы sCD14. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в CD14 (5q31) коррелируют с концентрацией sCD14 в крови в различных группах населения, таких как женщины репродуктивного возраста, младенцы, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровые люди. Однако ни одно исследование не показало, влияют ли генетические вариации CD14 на концентрацию sCD14 при РА [22–25].

В одном исследовании [26] предположили, что концентрация sCD14 будет выше у пациентов с более тяжелой формой РА (индекс DAS-28) и более выраженными маркерами активности заболевания (ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, С-реактивный белок). Концентрации растворимого CD14 в сыворотке измерялись у пациентов с РА (n=1270) и контрольной группы (n=186), в которую вошли здоровые люди (n=127) и пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ; n=59). У пациентов с РА с помощью порядковой логистической регрессии изучались связи между факторами, влияющими на течение заболевания, включая демографические данные, показатели активности РА. Концентрация sCD14 в крови была выше у пациентов с РА по сравнению со всеми контрольными группами в совокупности ($p < 0,0001$). Медиана концентрации sCD14 составила 1952,3 нг/мл у пациентов с РА (интерквартильный размах от 1617,1 до 2340,0 нг/мл) и 1688,1 нг/мл у здоровых людей (интерквартильный размах от 1423,3 до 2023,9 нг/мл). В контрольной группе концентрация sCD14 была выше у лиц с ХОБЛ по сравнению со здоровыми контрольными группами ($p = 0,0008$). Минимальные уровни CD14 в контрольной группе с ХОБЛ (медиана 1925,8 нг/мл) приблизились к таковым у пациентов с РА ($p = 0,54$ для сравнения РА и ХОБЛ). У лиц с РА наблюдались умеренные, но весьма значимые корреляции квартилей sCD14 с исходным уровнем СОЭ ($r = 0,17$, $p < 0,001$) и концентрациями hsCRP ($r = 0,34$, $p < 0,001$). Немодифицированными факторами, связанными с более высокими концентрациями sCD14 у пациентов с РА, были более старший возраст, принадлежность к белой расе (по сравнению с афроамериканцами), более низкий индекс массы тела, большее количество сопутствующих заболеваний, положительная реакция на HLA-DRB1 SE и показатели, указывающие на повышенную активность РА – наличие подкожных узелков, повышенный уровень С-реактивного белка и СОЭ, большее количество пораженных суставов и более высокие оценки по шкале DAS28. У пациентов с РА с низким уровнем активности заболевания концентрация была выше, чем у контрольной группы – была выдвинута гипотеза, что sCD14 может

быть особенно чувствительным показателем острой фазы при РА. Сходство концентраций в сыворотке крови, наблюдаемое при РА и ХОБЛ, позволяет предположить, что воспалительные процессы, в которых участвует sCD14, могут быть связаны с обоими этими хроническими заболеваниями.

sCD14 вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов посредством TLR-4 и способствует пролиферации этих клеток. Фибробластоподобные синовиоциты (FLS) обладают двойственными характеристиками как «пассивные участники реакции», так и «импринтированные агрессоры», т.е. наличие активированных FLS отражает провоспалительную среду, но, с другой стороны, они также выступают в качестве основных инициаторов воспаления, постоянно синтезируя цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы и молекулы адгезии. Такое поведение позволяет предположить, что терапия, направленная на FLS, может стать новым подходом к использованию биологических соединений, подавляющих синтез ключевых воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α [27, 28].

Синовиальная жидкость пациентов с РА содержит высокие концентрации sCD14. Чтобы изучить его потенциальную роль в патогенезе РА, проводилось исследование [29], целью которого было определить, передает ли sCD14 сигнал фибробластоподобным синовиоцитам пациентов с РА (RA-FLS). Индукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов при стимуляции RA-FLS sCD14 определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуноферментного анализа. Пролиферацию клеток оценивали с помощью анализа BrdU. Для блокирования передачи сигналов TLR-4 использовали LPS-RS, антагонист Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4).

RA-FLS вырабатывают различные цитокины и молекулы, которые регулируют рост, воспаление, ангиогенез и привлечение клеток [28]. Было обнаружено, что sCD14 повышает экспрессию мРНК ИЛ-8, ICAM-1, ИЛ-1 β , ФНО- α , GM-CSF, CCL5, CXCL10, MMP-3, RANKL и COX-2 при РА. Эти результаты показывают, что sCD14 индуцирует экспрессию нескольких различных цитокинов, хемокинов и медиаторов при РА, и позволяют предположить, что sCD14 участвуют в патогенезе РА,

способствуя воспалению, гиперплазии, неоангиогенезу, локальной инфильтрации иммунных клеток, остеокластогенезу и разрушению матрикса.

Активная пролиферация FLS при РА способствует образованию паннуса [30]. Относительно высокие концентрации sCD14 способствуют пролиферации RA-FLS. Эти результаты позволяют предположить, что sCD14 может быть вовлечен в стимуляцию синовиальной гиперплазии.

Заключение

sCD14 выполняет несколько важных и потенциально различных биологических функций, включая связывание эндотоксина, опосредование клеточного апоптоза, а также регуляцию активации и функций лимфоцитов, выступает в качестве белка острой фазы. Также наблюдается значимая корреляция концентрации sCD14 в сыворотке крови с уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6 у пациентов с различными формами РА; на концентрацию sCD14 сильнее всего влияют такие факторы, как возраст, раса, индекс массы тела, сопутствующие заболевания и степень активности РА. sCD14 может служить потенциальной «связью», объясняющей повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемый у больных РА.

sCD14 оказывает провоспалительное действие на RA-FLS через TLR-4, а также способствует их пролиферации; влияние sCD14 на RA-FLS усиливается в присутствии ФНО- α или ИЛ-17A.

Было выявлено, что sCD14 самостоятельно способен усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов, а также способствовать их пролиферации даже при низких концентрациях.

Остается неизвестным, имеют ли различия в острофазовой реакции sCD14 важное клиническое значение, насколько велика его роль как провоспалительного эндогенного активатора при РА. Это направление требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Петров Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: petroff14@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6398-2545

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Andrey V. Petrov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: petroff14@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6398-2545

Горлов Александр Александрович – ассистент каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Загидулина Эмилия Рафилевна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Пронькина Татьяна Сергеевна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Горбенко Екатерина Сергеевна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: rogaliko07@list.ru; ORCID: 0009-0008-8051-7347

Бачалова Дарья Ивановна – студент, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: daryabachalova@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6084-7453

Баткаева Амина Ильдаровна – студент ФГБОУ высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». E-mail: batkaevaamin@gmail.com; ORCID: 0009-0009-3188-2839

Поступила в редакцию: 15.04.2025

Поступила после рецензирования: 23.04.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

Alexander A. Gorlov – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Emiliya R. Zagidullina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Tatiana S. Pronkina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Ekaterina S. Gorbenko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: rogaliko07@list.ru; ORCID: 0009-0008-8051-7347

Darya I. Bachalova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: daryabachalova@yandex.ru; ORCID: 0009-0008-6084-7453

Amina I. Batkaeva – Student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: batkaevaamin@gmail.com; ORCID: 0009-0009-3188-2839

Received: 15.04.2025

Revised: 23.04.2025

Accepted: 15.05.2025