

Особенности продукции цитокинов у детей с ювенильными артритами и болезнью Крона

А.В. Полянская¹, А.Г. Соболева^{2,3}, А.В. Мезенцев³, В.В. Соболев³, С.Н. Чебышева¹,
Н.А. Геппе¹, И.М. Корсунская^{3✉}, marykor@bk.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

Резюме

Введение. Ювенильный идиопатический артрит, болезнь Крона и ювенильный псориатический артрит относятся к группе прогрессирующих иммуноопосредованных заболеваний с тяжелым хроническим течением и высоким риском ранней инвалидизации.

Цель. Изучить особенности сывороточного профиля цитокинов у детей с ювенильным идиопатическим артритом, ювенильным псориатическим артритом и болезнью Крона для поиска ранних молекулярных маркеров субклинического поражения кишечника при суставном синдроме.

Материалы и методы. В исследование были включены дети с подтвержденным диагнозом «ювенильный идиопатический артрит», «ювенильный псориатический артрит» и «болезнь Крона», а также дети без иммуновоспалительных заболеваний (контрольная группа). Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки результатов использовали апостериорный критерий Тьюки, а также методы многомерного анализа: метод главных компонент и теплового картирования.

Результаты. Первоначальный анализ выявил общие патогенетические закономерности воспалительного процесса у пациентов исследуемых групп. При последующем разделении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом на клинические варианты был обнаружен атипичный феномен: у больных с энтезитным вариантом зафиксирован экстремальный изолированный подъем уровней провоспалительных цитокинов IL-18, IL-27 и IL-31, а также противовоспалительного цитокина IL-1 ζ . Последующее динамическое наблюдение показало, что у 80% пациентов данной подгруппы развивается болезнь Крона. Использование многомерного статистического анализа позволило четко визуализировать обособление этих пациентов в отдельный кластер, специфичный для сочетанной патологии.

Выводы. Выявленный феномен сочетанного повышения уровней IL-18, IL-27, IL-31 и IL-1 ζ у детей с суставным синдромом патогенетически обоснован существованием оси «кишечник – суставы». Данная панель цитокинов в комбинации с методами многомерной статистики может выступать в роли «молекулярного отпечатка» для раннего скрининга скрытого воспаления в кишечнике. Это позволяет своевременно диагностировать болезнь Крона до развития ее клинических проявлений.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, болезнь Крона, ювенильный псориатический артрит, цитокины, интерлейкины, ось «кишечник – суставы», анализ главных компонент, тепловое картирование, ранняя диагностика

Для цитирования: Полянская АВ, Соболева АГ, Мезенцев АВ, Соболев ВВ, Чебышева СН, Геппе НА, Корсунская ИМ. Особенности продукции цитокинов у детей с ювенильными артритами и болезнью Крона. *Медицинский совет.* 2026;20(8):198–207. <https://doi.org/10.21518/ms2026-225>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in cytokine expression in pediatric patients with juvenile arthritides and Crohn's disease

Angelina V. Polyanskaya¹, Anna G. Soboleva^{2,3}, Alexandre V. Mezentsev³, Vladimir V. Sobolev³, Svetlana N. Chebysheva¹,
Natal'ya A. Geppе¹, Irina M. Korsunskaya^{3✉}, marykor@bk.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

³ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

Abstract

Introduction. Juvenile idiopathic arthritis, juvenile psoriatic arthritis, and Crohn's disease are progressive immune-mediated disorders carrying a high risk of early disability.

Aim. To analyze changes in serum cytokines to identify early molecular biomarkers of subclinical intestinal involvement in patients presenting with joint syndrome.

Materials and methods. The study enrolled children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis, juvenile psoriatic arthritis, and Crohn's disease, alongside healthy controls. The concentrations of serum cytokines were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay. Data were evaluated using Tukey's post-hoc test, principal component analysis, and heatmapping.

Results. Initial analysis revealed shared immunopathogenetic pathways across the examined cohorts. However, subsequent stratification of patients with juvenile idiopathic arthritis into clinical variants uncovered an atypical phenomenon: patients with the enthesitis form exhibited a profound, isolated elevation in the levels of proinflammatory cytokines IL-18, IL-27, and IL-31, as well as the anti-inflammatory cytokine IL-1 ζ . Prospective follow-up demonstrated that comorbid Crohn's disease subsequently manifested in 80% of the patients within this specific subgroup. Multivariate statistical analysis enabled distinct visualization and spatial segregation of these patients into an independent cluster specific to the coexisting pathology.

Conclusions. The identified phenomenon of concurrent upregulation of IL-18, IL-27, IL-31, and IL-1 ζ in children with joint syndrome is pathogenetically driven by the gut–joint axis. This specific cytokine panel, combined with multivariate statistical modeling, can serve as a molecular fingerprint for the early screening of subclinical intestinal inflammation. This approach facilitates the timely diagnosis of latent Crohn's disease prior to the development of severe systemic complications.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, Crohn's disease, juvenile psoriatic arthritis, cytokines, interleukins, gut–joint axis, principal component analysis, heat mapping, early diagnosis

For citation: Polyanskaya AV, Soboleva AG, Mezentsev AV, Sobolev VV, Chebysheva SN, Geppe NA, Korsunskaya IM. Changes in cytokine expression in pediatric patients with juvenile arthritides and Crohn's disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2026;20(8):198–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-225>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), болезнь Крона (БК) и ювенильный псориатический артрит (ЮПСА) представляют собой тяжелые хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания с прогрессирующим течением и ранней инвалидизацией пациентов [1, 2]. Несмотря на различия в первичной локализации патологического процесса (синовиальная оболочка суставов, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и эпидермис соответственно), данные нозологии объединяет выраженная общность иммунопатогенетических механизмов [3–5]. В основе их развития лежит дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа [6, 7], которая сопровождается увеличением уровня широкого спектра сигнальных молекул [8, 9]. В последние годы в отечественной и зарубежной литературе все больше внимания уделяется концепции коморбидности данных состояний, в частности феномену оси «кишечник – суставы» (gut–joint axis) [6, 10, 11], в рамках которой скрытое воспаление кишечника способно модулировать клинические проявления суставного синдрома [12, 13].

В клинической практике диагностика БК у больных с сопутствующими иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, псориаз или анкилозирующий спондилит, осложнена тем, что характерное для них системное воспаление затрудняет интерпретацию результатов лабораторных исследований [14, 15]. Основное ограничение состоит в том, что рутинная лабораторная диагностика основана прежде всего на определении уровня неспецифических биомаркеров воспаления. Так, увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) может быть вызвано как воспалением суставов, так и поражением кожи и может быть

непосредственно не связано с состоянием кишечника больного, но при этом может стать «указанием» на обострение БК [16]. Уровень фекального кальпротектина, который считается «золотым стандартом» неинвазивной оценки воспаления в кишечнике, в то же время остается высоким примерно у 21% взрослых пациентов с псориатическим артритом (ПСА) без признаков кишечных проявлений болезни, что повышает риск постановки неверного диагноза [17–19]. Во избежание диагностических ошибок проводят дополнительное обследование с использованием методов магнитно-резонансной энтерографии или ультразвукового исследования, позволяющих подтвердить трансмуральное воспаление стенки кишки [20, 21].

В то же время регуляция воспалительного процесса тесно связана с изменениями содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. При этом на ранних (субклинических) стадиях БК симптомы заболевания нередко маскируются проявлениями дебютного заболевания, такого как ЮИА, что существенно затрудняет своевременную диагностику воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), приводя к задержке коррекции терапии [22–24]. Между тем на молекулярном уровне возникновение нового удаленного очага воспаления неизбежно приводит как к качественным, так и количественным изменениям профиля цитокинов. Дополнительный вклад в эти изменения вносят компенсаторные механизмы, предотвращающие повреждение ткани. Таким образом, смещение баланса между про- и противовоспалительными механизмами, лежащее в основе патогенеза ЮИА, БК и ЮПСА, со временем может стать перспективным инструментом для раннего выявления коморбидной патологии. Анализ цитокиновых профилей на доклиническом этапе позволит своевременно проводить профилактику тяжелых системных осложнений и оптимизировать тактику персонализированной терапии.

Целью настоящего исследования было оценить изменение содержания ряда цитокинов в сыворотке крови у детей с ЮИА, БК и ЮПсА для определения потенциальных диагностических маркеров скрытого течения коморбидной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Перед началом исследования нами было получено информированное согласие родителей или опекунов его участников. При выполнении экспериментальной части исследования авторы строго следовали этическим принципам Хельсинкской декларации и руководствовались федеральными законами, нормативными и правовыми актами, регулирующими проведение исследований с биоматериалами человека. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН (12.02.2024, протокол №2). В исследовании приняли участие 90 детей, наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении и детском ревматологическом отделении №1 Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства в 2024–2025 гг. Средний возраст пациентов составлял $11,6 \pm 1,9$ года (95% доверительный интервал: 9,7–13,5). Участники исследования были разделены на четыре группы: пациенты с БК ($n = 25$), ЮИА ($n = 25$), ЮПсА ($n = 20$); контрольную группу составили дети без иммуновоспалительных заболеваний и отягощенного семейного анамнеза по ним, не имеющие отклонений в лабораторных анализах ($n = 20$). Диагноз ЮИА был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России по ЮИА 2025 г. [25]. Диагноз ЮПсА устанавливался согласно Ванкуверовским диагностическим критериям (1989 г.). Диагноз БК устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями по БК для пациентов детского возраста, 2025 г. [26].

Дизайн исследования

В основу дизайна исследования было положено формирование четырех сопоставимых по возрасту групп пациентов для проведения их сравнительного анализа. Критериями включения в основные группы служили подтвержденные диагнозы БК, ЮИА и ЮПсА, установленные на основании актуальных профильных клинических рекомендаций и международных консенсусных критериев. В группу сравнения (контроля) привлекали детей без признаков соматической или иммуновоспалительной патологии, не имеющих отягощенного семейного анамнеза. Методология исследования включала три последовательных этапа: клинко-диагностический, лабораторно-экспериментальный и проспективно-аналитический. Во время клинко-диагностического этапа было проведено комплексное обследование пациентов, верификация нозологических форм и последующая стратификация группы ЮИА на клинические варианты (полиартикулярный, олигоартикулярный и энтезитный) для учета внутривнутрипопуляционной гетерогенности. В ходе

лабораторно-экспериментального этапа был проведен стандартизированный забор венозной крови в контролируемых условиях с последующим получением сыворотки методом низкотемпературного центрифугирования. Для определения сывороточного профиля сигнальных молекул использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием калибровочных кривых. Для предотвращения потери биологической активности образцов было предусмотрено их хранение в условиях глубокой заморозки ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) и полное исключение повторных циклов замораживания и оттаивания. На проспективно-аналитическом этапе исследования было организовано динамическое наблюдение за пациентами с суставным синдромом в течение года для фиксации случаев манифестации гастроэнтерологической симптоматики, а также последующее применение методов многомерного статистического анализа. Математико-статистический аппарат исследования был выстроен таким образом, чтобы после проведения рутинных процедур многомерного межгруппового сравнения перейти к многомерному моделированию (анализу главных компонент и тепловому картированию). Данный подход позволил провести пространственную сегрегацию данных, верифицировать паттерны скрытой коморбидности и объективизировать существование патогенетической оси «кишечник – суставы» на молекулярном уровне.

Получение, хранение и использование образцов крови

Забор венозной крови проводили в утренние часы (с 8:00 до 10:00) натощак. Для сбора образцов использовали стерильные вакутейнеры без этилендиаминтетрауксусной кислоты (MiniMed, Миннесота, США). После инкубации при комнатной температуре в течение 30 мин образцы центрифугировали ($1\ 000\text{--}2\ 000 \times g$, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 мин). По окончании центрифугирования аликвоты сыворотки крови переносили в криопробирки и замораживали до $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. При проведении исследования каждую аликвоту использовали однократно (без повторной заморозки), после чего утилизировали автоклавированием.

Имуноферментный анализ

Для определения концентрации цитокинов в образцах использовали коммерческие наборы для иммуноферментного анализа Cloud-Clone Corp. (Техас, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Оптическую плотность в лунках определяли спектрофотометрически при длине волны 450 нм с использованием микропланшетного ридера iMark (Bio-Rad, Калифорния, США). Расчет концентраций цитокинов проводили по предварительно построенным калибровочным кривым.

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывали статистически. Измеренные значения представляли в виде $M \pm SE$, где M – среднее значение, а SE – ошибка среднего. Статистическую значимость различий при множественном сравнении оценивали с помощью апостериорного критерия Тьюки. Для построения тепловой карты использовали опцию

«условное окрашивание» программы Microsoft Excel 2007. Перед построением тепловой карты статистические распределения стандартизировали и преобразовывали к виду $M = 0$; $\sigma^2 = 1$, где σ^2 – дисперсия. Для проведения анализа главных компонент (principal component analysis, PCA) использовали программное обеспечение Orange Data Mining (версия 3.40).

РЕЗУЛЬТАТЫ

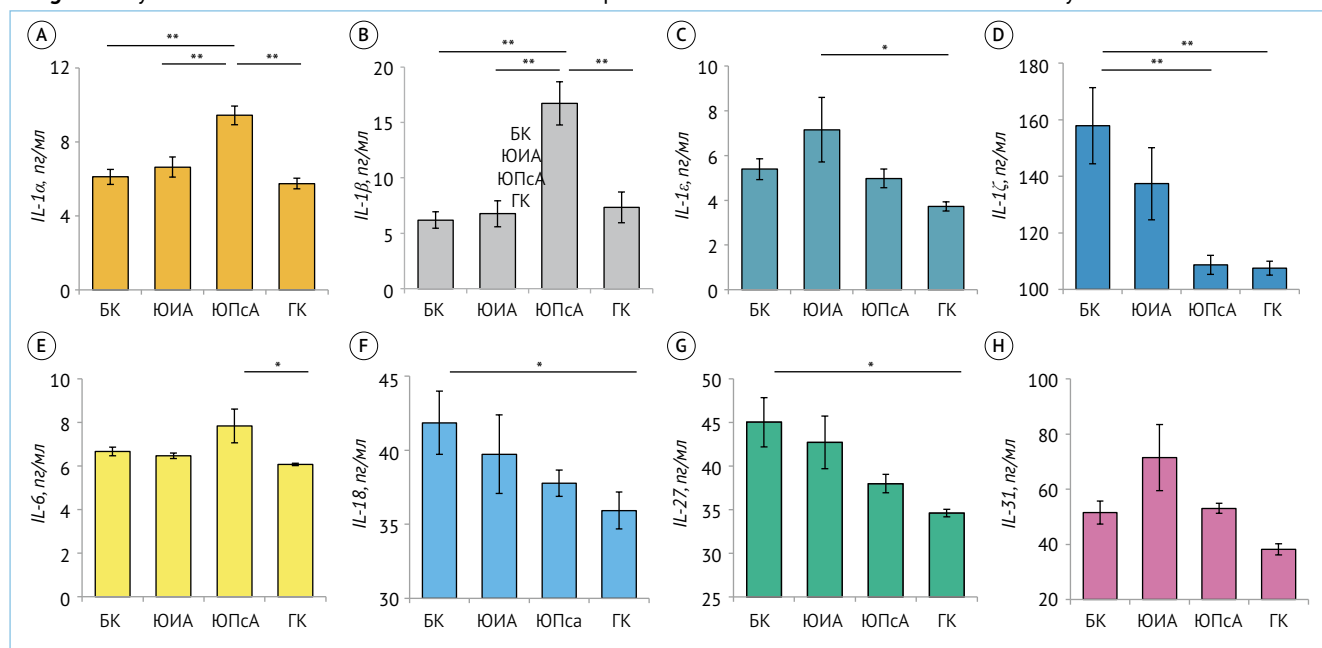
Согласно полученным результатам (рис. 1), при каждом из исследуемых заболеваний, в зависимости от локализации и специфики иммунного ответа, наблюдаются характерные изменения в содержании цитокинов. Так, при БК существенно увеличивается уровень цитокинов IL-18 – до $41,9 \pm 2,1$ пг/мл и IL-27 – до $45,0 \pm 2,8$ пг/мл, а также противовоспалительного цитокина IL-1 ζ – до $157,9 \pm 13,4$ пг/мл по сравнению с контрольной группой ($35,9 \pm 1,3$ пг/мл; $34,6 \pm 1,4$ пг/мл и $107,5 \pm 2,5$ пг/мл соответственно). В сыворотке крови больных ЮИА превышено содержание IL-1 ϵ ($7,2 \pm 1,5$ пг/мл против $3,7 \pm 0,2$ пг/мл в контроле), IL-1 ζ ($137,4 \pm 12,7$ пг/мл против $107,5 \pm 2,5$ пг/мл) и IL-31 ($71,5 \pm 12,0$ пг/мл против $38,2 \pm 2,0$ пг/мл). В то же время у пациентов с ЮПСА нами были установлены статистически достоверные отличия по IL-1 α ($9,4 \pm 0,5$ пг/мл против $5,7 \pm 0,3$ пг/мл в контроле), IL-1 β ($16,7 \pm 2,0$ пг/мл против $7,3 \pm 1,4$ пг/мл) и IL-6 ($7,8 \pm 0,8$ пг/мл против $6,1 \pm 0,1$ пг/мл). В ряде случаев такие отличия можно считать специфичными для конкретной группы (например, IL-1 α и IL-1 β – для ЮПСА), поскольку содержание цитокина статистически достоверно отличается между указанной группой и всеми остальными. В других (например, IL-1 ϵ – для ЮИА или IL-18 – для БК)

достоверность статистических различий не позволяет сделать однозначный вывод об ассоциации с данной нозологией, но оставляет возможным их использование в качестве дополнительных критериев при дифференциальной диагностике заболеваний.

С другой стороны, при возможном использовании цитокинов в диагностических целях необходимо учитывать популяционную гетерогенность, т. е. возможность того, что сходные фенотипические проявления могут быть вызваны разными факторами. В нашем исследовании из 25 детей с ЮИА у 5 отмечался энтезитный вариант заболевания (артрит с энтезитами), у 5 – олигоартикулярный (поражение 1–4 суставов) и у 15 – полиартикулярный (поражение более 5 суставов в течение первых 6 мес. болезни). Так, на рис. 2 можно видеть статистически достоверное превышение уровня цитокинов у больных энтезитным вариантом ЮИА. По сравнению с контрольной группой эти изменения составляют: $277,6 \pm 12,6$ пг/мл против $107,5 \pm 2,5$ пг/мл – для IL-1 ζ ; $59,3 \pm 13,7$ пг/мл против $36,0 \pm 1,3$ пг/мл – для IL-18; $60,3 \pm 15,6$ пг/мл против $34,6 \pm 0,4$ пг/мл – для IL-27 и $133,6 \pm 39,4$ пг/мл против $38,2 \pm 2,0$ пг/мл – для IL-31. При этом в случаях с IL-1 ζ и IL-18 изменения выглядят специфичными для данной группы больных, поскольку достоверно отличаются от тех же параметров в других группах участников с ЮИА.

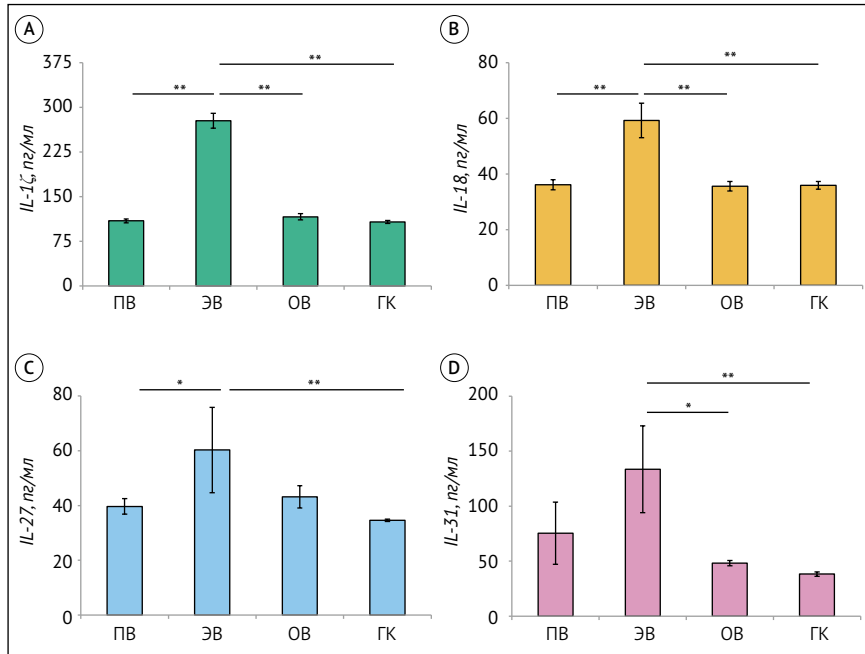
Вначале может показаться странным, что указанные изменения более выражены у больных с энтезитным вариантом, несмотря на то что, как правило, количество пораженных суставов при энтезитном ЮИА меньше, чем при его полиартикулярном варианте. Тем не менее такое возможно при наличии дополнительного неучтенного фактора. Так, четверем из пяти участников исследования с энтезитным вариантом ЮИА уже после его начала

● **Рисунок 1.** Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных с иммуновоспалительными заболеваниями
● **Figure 1.** Cytokine concentrations in the blood serum of patients with immune-mediated inflammatory diseases



По оси ординат – концентрация цитокинов, пг/мл: А – IL-1 α ; В – IL-1 β ; С – IL-1 ζ ; D – IL-1 ϵ ; E – IL-6; F – IL-18; G – IL-27; H – IL-31. По оси абсцисс – группы обследованных: БК – болезнь Крона; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ЮПСА – ювенильный псориатический артрит; ГК – группа контроля.

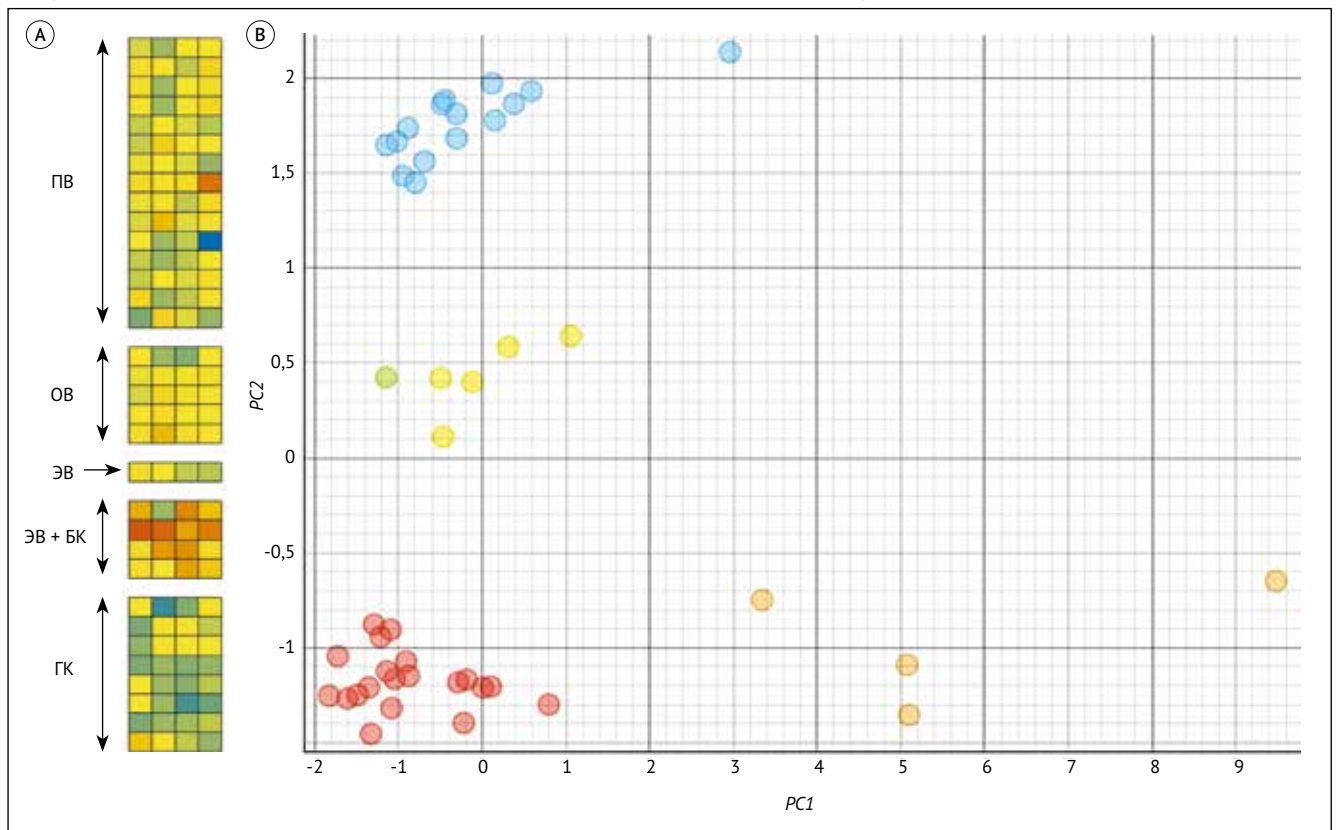
● **Рисунок 2.** Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита
 ● **Figure 2.** Cytokine concentrations in the blood serum of patients with different clinical forms of juvenile idiopathic arthritis



По оси ординат – уровень цитокинов, пг/мл: А – IL-1ζ; В – IL-18; С – IL-27; D – IL-31. По оси абсцисс – группы обследованных: ПВ – полиартрикулярный вариант; ЭВ – энтезитный вариант; ОВ – олигоартрикулярный вариант; ГК – группа контроля.

был поставлен диагноз БК, что сделало статистические различия между группами по IL-1ζ и IL-27 (рис. 1) недостоверными при объединении пациентов ($p = 0,45$ и $p = 0,88$ соответственно). При этом многомерный статистический анализ как при презентации данных в виде тепловой карты (рис. 3А), так и при использовании метода главных компонент (рис. 3В) четко указывает на подгруппу участников с двумя диагнозами (ЮИА и БК) как на отдельный кластер. В первом случае (рис. 3А) на диаграмме преобладает «теплый» оранжевый цвет, что соответствует более высокому содержанию цитокинов. Напротив, больной с энтезитным вариантом ЮИА (без кишечных проявлений) по своему цветовому профилю практически неотличим от больных с олигоартрикулярным ЮИА. Во втором случае (рис. 3В) та же подгруппа обозначена светло-коричневым цветом в виде отдельного кластера, тогда как больной с энтезитным вариантом ЮИА без кишечных проявлений

● **Рисунок 3.** Многомерный статистический анализ содержания цитокинов крови у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом
 ● **Figure 3.** Multivariate statistical analysis of blood cytokine levels in patients with juvenile idiopathic arthritis



А – тепловая карта: представлены нормализованные ($M = 0$; $\sigma^2 = 1$) показатели содержания IL-18, IL-27, IL-1ζ и IL-31; В – анализ методом главных компонент: PC₁ и PC₂ – первая и вторая главные компоненты. Группы обследованных: ПВ – полиартрикулярный вариант; ЭВ – энтезитный вариант; ОВ – олигоартрикулярный вариант; ГК – группа контроля. БК – болезнь Крона.

(зеленая точка) сокластеризуется с пациентами, которым поставлен диагноз «олигоартикулярный ЮИА» (обозначены желтыми точками).

Из представленных результатов следует, что значительное сочетанное превышение концентрации цитокинов IL-18, IL-27 и IL-31, а также противовоспалительного цитокина IL-1 ζ можно считать кумулятивным специфичным маркером БК на субклинической стадии этого заболевания у пациентов с суставным синдромом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической практике ЮИА, БК и ЮПСА часто объединяют в группу иммуновоспалительных ревматических и аутоиммунных заболеваний, имеющих общие патогенетические механизмы, генетическую предрасположенность и перекрестные подходы к терапии. Все три состояния развиваются вследствие нарушений в работе иммунной системы, при которых организм атакует собственные ткани. Кроме того, их объединяет общий тип воспалительного ответа (Th1), а ключевой механизм связан с нарушениями в регуляции сигнальных путей IL-17 и IL-23.

Известно, что воспаление кишечника и изменения в его микрофлоре, характерные для БК, могут инициировать или поддерживать активность суставного синдрома при артритах [2, 27]. Кроме того, показано, что при некоторых формах ЮИА повышенный уровень некоторых цитокинов (TNF, IL-6, IL-1) может считаться предвестником ВЗК, к которым относится БК [28].

Многие исследователи отмечают, что для упомянутых заболеваний характерно сходство в генетическом профиле пациентов, что проявляется в наличии общих генетических полиморфизмов (например, в генах, кодирующих рецепторы интерлейкинов – IL23R, или в гене NOD2 [29]). Это обуславливает склонность к развитию двух и более аутоиммунных патологий. Так, у детей с ЮИА или ЮПСА значительно повышен риск манифестации БК. В то же время пациенты с БК часто страдают от артропатий, которые могут как предшествовать кишечным симптомам, так и развиваться параллельно. Понимание того, что ЮИА, ЮПСА и БК – это звенья одной цепи, критически важно для своевременной диагностики и выбора эффективной терапии, что в конечном итоге позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов.

В проведенном исследовании мы сравнили содержание цитокинов, связанных с патогенезом БК, ЮИА и ЮПСА, у больных детей и в контрольной группе. Первоначальный анализ (рис. 1) показал отсутствие статистически значимых различий по ряду показателей (IL-1 ϵ , IL-18, IL-27 и IL-31) между группами БК и ЮИА, что, по нашему мнению, было обусловлено высокой гетерогенностью сформированных выборок. Повышение уровня цитокинов семейства IL-1, в первую очередь IL-1 β , IL-1 ϵ и IL-18 (рис. 1), в целом соответствует их ключевой роли в патогенезе суставного воспаления [30]. Выступая в качестве «молекулярного моста» между врожденным и адаптивным иммунитетом, эти цитокины запускают воспалительный каскад в синовиальной оболочке суставов и энтезисах.

Так, IL-1 β совместно с IL-23 стимулирует дифференцировку и экспансию клеток Th17 и $\gamma\delta$ -T-клеток. Именно этот клеточный пул продуцирует IL-17 – ключевой эффекторный цитокин, который индуцирует повреждение суставных структур, а при ЮПСА – также и кожных покровов. При этом секретлируемый IL-17 каскадно стимулирует клетки пораженных тканей (синовиоциты и кератиноциты) к дополнительной продукции IL-1 β , замыкая тем самым контур положительной обратной связи воспалительного процесса. Кроме того, действуя синергично с IL-1 ϵ , цитокин IL-1 β способствует неоваскуляризации синовиальной оболочки, что облегчает миграцию новых иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления [31]. Наконец, повышение концентрации IL-18 в синовиальной жидкости (при артритах) или в эпителии кишечника (при БК) совместно с IL-12 стимулирует локальный синтез интерферона- γ и TNF, усиливая системный воспалительный ответ [32–34].

После разделения пациентов с ЮИА на подгруппы с учетом клинических вариантов заболевания были обнаружены достоверные различия по уровням IL-1 ζ , IL-18, IL-27 и IL-31 между больными с энтезитным вариантом и другими формами артрита (рис. 2). Поскольку изолированное поражение суставов не могло индуцировать столь выраженную секрецию данных цитокинов в кровотоке, пациенты с олигоартикулярным вариантом были направлены на дополнительное обследование для исключения внесуставных проявлений.

В физиологических условиях колоноциты и энтероциты формируют непрерывный монослой слизистой оболочки, целостность которого поддерживают плотные межклеточные контакты. На фоне субклинического латентного воспаления в кишечнике повышенная локальная секреция провоспалительных цитокинов индуцирует деградацию этих контактов и апоптоз энтероцитов [35]. Нарушение барьерной функции (синдром «дырявого кишечника») облегчает проникновение антигенов и микробиоты в системный кровоток, провоцируя глубокую архитектурную перестройку слизистой, деформацию крипт и истощение пула бокаловидных клеток [36, 37].

Важную роль в этом процессе играет IL-31. Его рецепторы (IL-31RA и OSMR) представлены на эпителиальных клетках, миофибробластах и нейронах кишечных сплетений. Связываясь с рецепторами, IL-31 активирует пути JAK/STAT и PI3K/AKT, что существенно увеличивает продукцию TNF, IL-6 и IL-8. Под влиянием IL-31 клетки эпителия вовлекаются в эпителиально-мезенхимальный переход, трансформируясь в миофибробласты, секретирующие коллаген, что ведет к фиброзу и стенозированию стенки [38]. Как ключевой нейроиммунный маркер, IL-31 также индуцирует гиперплазию нервных волокон в подслизистом и мышечном сплетениях, что объясняет сохранение абдоминального болевого синдрома даже в стадии эндоскопической ремиссии.

В когортах пациентов высокого риска изменения уровней провоспалительных цитокинов наблюдаются еще до манифестации гастроэнтерологических симптомов [39]. Активация инфламмасом и секреция IL-18 происходят на самых ранних этапах нарушения барьера [40],


а уровень IL-27 строго коррелирует с активностью процесса [41, 42]. Увеличение секреции IL-27 на доклиническом этапе трактуется как попытка системы компенсировать воспаление, связанное с Th1 и Th17 [43]. Оценить этот процесс на субклиническом этапе в сыворотке сложно, т. к. выработка IL-18 и IL-27 происходит локально в пейеровых бляшках, а свободный IL-18 в кровотоке нейтрализуется IL-18-связывающим белком (IL-18BP) [44, 45]. При этом именно локальный пул IL-27 стимулирует выработку IL-18BP, формируя замкнутый защитный контур на ранних этапах патологического процесса [46].

Напротив, IL-1 ζ относится к числу противовоспалительных цитокинов, чья главная функция – подавление избыточных воспалительных реакций и защита тканей от аутоиммунных повреждений. У больных со «скрытым» течением БК экстремальное повышение концентрации IL-1 ζ интерпретируют как компенсаторный механизм со стороны иммунной системы [47, 48]. Это объясняется тем, что при латентном течении БК в тканях постоянно присутствует пороговое количество провоспалительных медиаторов (IL-1 α , IL-1 β и IL-6), синтезированных в очаге воспаления. В ответ на это циркулирующие моноциты и макрофаги начинают активно экспрессировать IL-1 ζ , чтобы смягчить воспаление и предотвратить переход болезни в острую клиническую фазу. Иными словами, высокая концентрация IL-1 ζ необходима для переключения иммунного ответа с агрессивного на регуляторный (иммунотолерантный). Например, IL-1 ζ подавляет активацию дендритных клеток и сдерживает выработку провоспалительных цитокинов, выполняя при этом роль биологического «амортизатора» [48]. В ситуации, когда из-за одновременного воспаления в суставах и кишечнике бушует «цитокиновый шторм» (IL-18, IL-27, IL-31) (рис. 2), организм предсказуемо усиливает продукцию IL-1 ζ , противодействуя кумулятивному повреждению тканей.

В силу того, что оценка изолированных цитокинов или опора на неспецифичные биомаркеры (такие как СРБ) часто заводит диагностику в тупик, особую важность приобретает использование методов многомерного статистического анализа (рис. 3), которые позволяют представить сложный массив данных в удобном для интерпретации виде. В результате применение этих подходов позволило подтвердить скрытое (субклиническое) течение БК, которая протекала под маской первичного диагноза ЮИА, как наиболее вероятную причину описанных выше статистических аномалий. Применение метода PCA (рис. 3B) обеспечило визуализацию четкого пространственного

разделения (кластеризации) подгрупп пациентов, а также математическое определение «веса» каждого биомаркера. На практике при скрининге нескольких десятков молекул-кандидатов PCA позволяет выявить паттерн наиболее информативных цитокинов-драйверов, критически важных для ранней дифференциальной диагностики латентной БК, и эффективно отсеять показатели, не вносящие существенного вклада в наблюдаемые изменения. В свою очередь, применение тепловой карты (рис. 3A) помогло не просто кластеризовать больных для уточнения варианта ЮИА, но и своевременно заподозрить сопутствующую скрытую БК. Оперативное направление таких пациентов на углубленное гастроэнтерологическое обследование существенно сократило время до постановки диагноза и позволило своевременно снизить риски тяжелых осложнений при их дальнейшем лечении.

ВЫВОДЫ

В представленной работе впервые охарактеризован сочетанный сывороточный профиль цитокинов (IL-1 ζ , IL-18, IL-27, IL-31) у детей с ЮИА. Установленные изменения позволяют дифференцировать истинные изолированные формы суставной патологии от коморбидных состояний. Показано также, что парадоксальное изолированное повышение концентраций IL-18, IL-27, IL-31 и противовоспалительного интерлейкина IL-1 ζ у пациентов с первоначальным диагнозом энтезитного варианта ЮИА патогенетически обусловлено наличием латентного трансмурального воспаления в кишечнике (ось «кишечник – суставы») и связано с манифестацией развернутой клинической картины БК. Применение методов многомерного статистического анализа (тепловое картирование и PCA) цитокинового профиля позволило объективно подтвердить субклиническое течение БК, протекавшее под маской ЮИА. Разработанный комплексный подход, основанный на оценке панели сывороточных цитокинов, может быть рекомендован в качестве высокоспецифичного инструмента раннего скрининга скрытых ВЗК у детей с суставным синдромом. Его применение позволяет своевременно направлять пациентов на углубленное гастроэнтерологическое обследование (магнитно-резонансную энтерографию и колоноскопию) для последующей оптимизации тактики персонализированной терапии. 

Поступила / Received 20.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2026

Принята в печать / Accepted 08.05.2026

Список литературы / References

- Maller J, Fox E, Park KT, Paul SS, Baszisz K, Borocco C et al. Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(4):567–574. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200230>.
- Полянская АВ, Чебышева СН, Корсунская ИМ, Геппе НА, Николаева МН, Афонина ЕЮ и др. К вопросу о дифференциальной диагностике суставного синдрома: ювенильный идиопатический артрит и поражение суставов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Медицинский совет*. 2025;19(15):182–191. <https://doi.org/10.21518/ms2025-393>. Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Korsunskaya IM, Geppe NA, Nikolaeva MN, Afonina EYu et al. Towards the differential diagnosis of joint syndrome: Juvenile idiopathic arthritis and joint lesions in inflammatory bowel disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(15):182–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-393>.
- Saurabh R, Fouodo CJK, König IR, Busch H, Wohlers I. A survey of genome-wide association studies, polygenic scores and UK Biobank highlights resources for autoimmune disease genetics. *Front Immunol*. 2022;13:972107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.972107>.
- Кожевников АН, Поздеева НА, Конев МА, Селизов ВВ, Москаленко АВ, Афоничев КА, Новик ГА. Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики. *Лечащий врач*. 2016;(4):58. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/04/15436443>.

- Kozhevnikov AN, Pozdeeva NA, Konev MA, Selizov VV, Moskalenko AV, Afonichev KA, Novik GA. Juvenile arthritis: clinical, instrumental picture and differential diagnosis. *Lechaschi Vrach*. 2016;(4):58. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/04/15436443>.
5. Севостьянов ВК, Жолобова ЕС. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, по данным регистра детей на генно-инженерной биологической терапии в городе Москве. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(12):924–928. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/uveit_associirovannyj_s_yuvenilnyim_idiopateskim_arritom_po_dannym_registra_detey_na_genno-inghenernoj_biologicheskoy_terapii_v_gorode_Moskve/. Sevost'yanov VK, Zholobova ES. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis according to the register of children receiving engineered biological therapy in Moscow. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;25(12):924–928. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/uveit_associirovannyj_s_yuvenilnyim_idiopateskim_arritom_po_dannym_registra_detey_na_genno-inghenernoj_biologicheskoy_terapii_v_gorode_Moskve/.
 6. Полянская АВ, Чебышева СН, Яблокова ЕА, Корсунская ИМ, Жолобова ЕС, Николаева МН и др. Воспалительные заболевания кишечника у детей, ассоциированные с ювенильным псориазическим артритом: особенности суставного синдрома. *Лечащий врач*. 2025;(11):75–84. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.11.010>. Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Yablokova EA, Korsunskaya IM, Zholobova ES, Nikolaeva MN et al. Inflammatory bowel disease in children associated with juvenile psoriatic arthritis: features of joint syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2025;(11):75–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.11.010>.
 7. Джумаева ГГ. Иммунитет человека: системный анализ врожденных и адаптивных механизмов защиты. *Central Asian Journal of Academic Research*. 2026;4(1):9–16. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18480575>. Dzhumaeva GG. Human immunity: Systemic analysis of heritable and adaptive defense mechanisms. *Central Asian Journal of Academic Research*. 2026;4(1):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.5281/zenodo.18480575>.
 8. Xu Y, Wang JY, Zou Y, Ma XW, Meng T. Role of IL-1 Family Cytokines IL-36, IL-37, IL-38 in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Review. *J Inflamm Res*. 2024;17:4001–4016. <https://doi.org/10.2147/jir.S474879>.
 9. Vallejo A, Ferguson J, Griffin P, Dvergsten J, Michel J, Rosenkranz M, Kietz D. The local and systemic cytokine signatures of juvenile idiopathic arthritis are attributable to tcr-independent activation of two novel subsets of prematurely senescent t cells found in synovial fluid. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12(Suppl. 1):P35. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-S1-P35>.
 10. Matei, DE, Rosser EC. The gut-joint axis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2026;28:101. <https://doi.org/10.1186/s13075-026-03786-x>.
 11. Муравьева НВ, Белов БС, Баранова ММ, Коротаева ТВ. Коморбидные инфекции при спондилоартритах: современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2020;14(4):103–110. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-103-110>. Muravyeva NV, Belov BS, Baranova MM, Korotaeva TV. Comorbid infections in spondyloarthritis: a modern view of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(4):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-103-110>.
 12. Полянская АВ, Чебышева СН, Яблокова ЕА, Корсунская ИМ, Геппе НА, Борисова ЕВ и др. Трудности диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей: собственные данные и клиническое наблюдение. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2025;(1):101–106. <https://doi.org/10.26442/26586630.2025.1.203124>. Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Yablokova EA, Korsunskaya IM, Geppe NA, Borisova EV et al. Challenges in the diagnosis of inflammatory bowel diseases in children: Author's data and a clinical case. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2025;(1):101–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2025.1.203124>.
 13. Полянская АВ, Чебышева СН, Яблокова ЕА, Корсунская ИМ, Геппе НА, Борисова ЕВ и др. Поражение суставов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника – опыт одного центра. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2025;70(2):87–92. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2-87-92>. Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Yablokova EA, Korsunskaya IM, Geppe NA, Borisova EV et al. Joint damage in children with inflammatory bowel diseases – experience of one center. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2025;70(2):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2-87-92>.
 14. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):190–199. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2075>. Karateev A.E., Galushko E.A. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190–199. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2075>.
 15. Белоусова ЕН, Протопопов МС, Абдулганиева ДИ. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Терапия*. 2019;(1):119–124. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.119-124>. Belousova EN, Protopopov MS, Abdulganieva DI. Clinical characteristics of lesions in gastro-intestinal tract in patients with ankyloizing spondylitis. *Therapy*. 2019;(1):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.119-124>.
 16. Hong SM, Baek DH. Diagnostic Procedures for Inflammatory Bowel Disease: Laboratory, Endoscopy, Pathology, Imaging, and Beyond. *Diagnostics*. 2024;14(13):1384. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131384>.
 17. Klingberg E, Strid H, Ståhl A, Deminger A, Carlsten H, Öhman L, Forsblad-d'Elia HA. Longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1223-2>.
 18. Romero-Mascarell C, Fernández-Esparrach G, Rodríguez-De Miguel C, Masamunt MC, Rodríguez S, Rimola J et al. Fecal Calprotectin for Small Bowel Crohn's Disease: Is It a Cutoff Issue? *Diagnostics*. 2022;12(9):2226. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092226>.
 19. Ferrara G, Pastore S, Sancin L, Torelli L, Radillo O, Bramusco M et al. Fecal Calprotectin to Detect Inflammatory Bowel Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1418–1421. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171200>.
 20. Kopylov U, Starr M, Watts C, Dionne S, Girardin M, Seidman EG. Detection of Crohn Disease in Patients with Spondyloarthritis: The SpACE Capsule Study. *J Rheumatol*. 2018;45(4):498–505. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161216>.
 21. Лукина ГВ, Кулакова ПИ, Новиков АА, Александрова ЕН, Савенкова НА, Волнухин ЕВ и др. Место сывороточного кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Медицинский алфавит*. 2021;(33):16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-16-19>. Lukina GV, Kulakova PI, Novikov AA, Alexandrova EN, Savenkova NA, Volnukhin EV et al. Role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results). *Medical Alphabet*. 2021;(33):16–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-16-19>.
 22. Gennaro VL, Maclin J, Weiser P, Stoll ML, Smitherman EA. Juvenile Idiopathic Arthritis With Associated Inflammatory Bowel Disease and CARD8 Mutation. *Pediatrics*. 2023;152(4):e2022058964. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058964>.
 23. Derfalvi B, Boros KK, Szabo D, Bozsaki G, Cseh A, Rudas G et al. Joint involvement, disease activity and quality of life in pediatric Crohn's disease – a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00664-z>.
 24. Biswas S, Qureshi ZA, Reyes S, Bodepudi SL, Thomas SE. IBD-Associated Arthritis Misdiagnosed as Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case Report and Literature Review. 2091. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:S1188–S1189. Available at: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2018/10001/ibd_associated_arthritis_misdiagnosed_as_juvenile.2090.aspx.
 25. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Шилькрат ЮЮ, Костик ММ, Никишина ИП, Ушакова СА и др. *Юношеский артрит: клинические рекомендации*. М.; 2025. 308 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/477_2.
 26. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Аверкина НА, Аксельров МА и др. *Болезнь Крона: клинические рекомендации*. М.; 2024. 133 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/682_2.
 27. Яблокова ЕА, Хавкин АИ, Полянская АВ, Чебышева СН, Лохматов ММ, Ерохина МИ, Чибрина ЕВ. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей: фокус на опорно-двигательный аппарат. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(4):62–72. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-4-62-72>. Yablokova EA, Khavkin AI, Polyanskaya AV, Chebysheva SN, Lokhmatov MM, Erokhina MI, Chibrina EV. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children: focus on the musculoskeletal system. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(4):62–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-4-62-72>.
 28. Azaaga AB, Ramirez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4901. <https://doi.org/10.3390/ijms24054901>.
 29. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):437–443. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328348b278>.
 30. Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol*. 2017;1:3. <https://doi.org/10.1186/s41927-017-0001-8>.
 31. Cassell S, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2005;3:6. <https://doi.org/10.1186/1476-8518-3-6>.
 32. Leung BP, McInnes IB, Esfandiari E, Wei XQ, Liew FY. Combined effects of IL-12 and IL-18 on the induction of collagen-induced arthritis. *J Immunol*. 2000;164(12):6495–6502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6495>.
 33. Dai SM, Shan ZZ, Xu H, Nishioka K. Cellular targets of interleukin-18 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1411–1418. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.067793>.
 34. Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, de Zoete MR, Palm NW, Bailis W et al. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell*. 2015;163(6):1444–1456. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.072>.

35. Rudbaek JJ, Agrawal M, Torres J, Mehndru S, Colombel JF, Jess T. Deciphering the different phases of preclinical inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;21(2):86–100. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00854-4>.
36. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:628157. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>.
37. Curciarello R, Canziani KE, Docena GH, Muglia CI. Contribution of Non-immune Cells to Activation and Modulation of the Intestinal Inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:647. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00647>.
38. Xin S, Liu X, He C, Gao H, Wang B, Hua R et al. Inflammation accelerating intestinal fibrosis: from mechanism to clinic. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):335. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01932-2>.
39. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K et al. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology*. 2003;124(7):1728–1737. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00383-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00383-4).
40. Jarry A, Bossard C, Droy-Dupré L, Volteau C, Bourreille A, Meurette G et al. Heterogeneity of subordination of the IL-18/IFN- γ axis to caspase-1 among patients with Crohn's disease. *Lab Invest*. 2015;95(10):1207–1217. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.89>.
41. Nemeth ZH, Bogdanovski DA, Barratt-Stopper P, Paglinco SR, Antonioli L, Rolandelli RH. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. *Cureus*. 2017;9(4):e1177. <https://doi.org/10.7759/cureus.1177>.
42. Cui X, Jiao C, Wang D, Ye Z, Ma J, Tang N, Zhang H. Elevated Levels of IL-27 Are Associated with Disease Activity in Patients with Crohn's Disease. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5527627. <https://doi.org/10.1155/2021/5527627>.
43. Andrews C, McLean MH, Durum SK. Interleukin-27 as a Novel Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Critical Review of the Literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2255–2264. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000818>.
44. Kwa SF, Beverley P, Smith AL. Peyer's patches are required for the induction of rapid Th1 responses in the gut and mesenteric lymph nodes during an enteric infection. *J Immunol*. 2006;176(12):7533–7541. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7533>.
45. Harel M, Fauteux-Daniel S, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Balance between Interleukin-18 and Interleukin-18 binding protein in auto-inflammatory diseases. *Cytokine*. 2022;150:155781. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2021.155781>.
46. Park SY, Hisham Y, Shin HM, Yeom SC, Kim S. Interleukin-18 Binding Protein in Immune Regulation and Autoimmune Diseases. *Biomedicines*. 2022;10(7):1750. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071750>.
47. Tete S, Tripodi D, Rosati M, Conti F, Maccauro G, Saggini A et al. IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(1):31–38. <https://doi.org/10.1177/039463201202500105>.
48. Su Z, Tao X. Current Understanding of IL-37 in Human Health and Disease. *Front Immunol*. 2021;12:696605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.696605>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Геппе, И.М. Корсунская
 Концепция и дизайн исследования – А.В. Полянская, А.В. Мезенцев, С.Н. Чебышева
 Написание текста – А.В. Полянская, А.В. Мезенцев
 Сбор и обработка материала – А.В. Полянская, А.Г. Соболева
 Обзор литературы – А.В. Полянская
 Анализ материала – А.Г. Соболева, А.В. Полянская, В.В. Соболев
 Статистическая обработка – А.В. Полянская, А.В. Мезенцев
 Редактирование – С.Н. Чебышева, В.В. Соболев
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Чебышева, Н.А. Геппе, И.М. Корсунская

Contribution of authors:

Concept of the article – Natal'ya A. Geppe, Irina M. Korsunskaya
 Study concept and design – Angelina V. Polyanskaya, Alexandre V. Mezentsev, Svetlana N. Chebysheva
 Text development – Angelina V. Polyanskaya, Alexandre V. Mezentsev
 Collection and processing of material – Angelina V. Polyanskaya, Anna G. Soboleva
 Literature review – Angelina V. Polyanskaya
 Material analysis – Anna G. Soboleva, Angelina V. Polyanskaya, Vladimir V. Sobolev
 Statistical processing – Angelina V. Polyanskaya, Alexandre V. Mezentsev
 Editing – Svetlana N. Chebysheva, Vladimir V. Sobolev
 Approval of the final version of the article – Svetlana N. Chebysheva, Natal'ya A. Geppe, Irina M. Korsunskaya

Согласие пациентов на публикацию: законные представители пациентов подписали информированные согласия на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: legal representatives of the patients signed informed consent regarding publishing data.

Информация об авторах:

Полянская Ангелина Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4125-0335>; meleshkina.angel@mail.ru

Соболева Анна Геннадиевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцина Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; annasobo@mail.ru

Мезенцев Александр Викторович, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>; mesentsev@yahoo.com

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; vsobolew@gmail.com

Чебышева Светлана Николаевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; svetamma@gmail.com

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; geppe@mail.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии, ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Angelina V. Polyanskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases; Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4125-0335>; meleshkina.angel@mail.ru

Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; annasobo@mail.ru

Alexandre V. Mezentshev, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>; mesentshev@yahoo.com

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; vsobolew@gmail.com

Svetlana N. Chebysheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Childhood Diseases; Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5669-4214>; svetamma@gmail.com

Natal'ya A. Geppe, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases; Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>; geppe@mail.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems of Dermatology, Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; marykor@bk.ru