

CD8+CD28- Т-лимфоциты как маркер иммунного старения у пациентов с началом ревматоидного артрита в пожилом возрасте

Аболешина А.В.¹, Алексанкин А.П.^{1,2}, Зоткин Е.Г.¹, Авдеева А.С.¹, Мовсесян А.А.¹,
Молова К.М.¹, Макоева М.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117418, Москва, ул. Цюрипы, 3

Ревматоидный артрит (РА), начавшийся в пожилом и в молодом возрасте, имеет различия. Одной из возможных причин возникновения РА в пожилом возрасте является старение иммунной системы, которое характеризуется утратой экспрессии CD28 на Т-лимфоцитах и накоплением «стареющих» субпопуляций, обладающих провоспалительной активностью.

Цель исследования — изучить субпопуляции CD4+CD28+/- и CD8+CD28+/- Т-лимфоцитов у пациентов с началом РА в пожилом возрасте.

Материал и методы. В исследование включено 100 больных РА. В 1-ю группу вошло 50 пациентов с началом РА после 60 лет (медиана возраста дебюта — 67 [63,0; 72,0] лет); во 2-ю группу — 50 пациентов молодого возраста с началом РА до 45 лет (медиана возраста дебюта — 36 [27,0; 43,0] лет). Длительность болезни составляла ≤3 года (медиана — 1 [1,0; 2,0] год). Изучены также показатели 32 здоровых доноров, сопоставимых с больными РА по полу и возрасту. Фенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов осуществляли методом проточной цитометрии.

Результаты и обсуждение. У пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте выявлено значительное увеличение уровня CD8+CD28- Т-клеток по сравнению как с молодыми пациентами, так и со здоровыми донорами (медиана абсолютного числа — 0,2 [0,1; 0,4], 0,14 [0,06; 0,2] и 0,1 [0,0; 0,1] соответственно). Различия в количестве CD4+CD28- клеток были статистически незначимыми. Корреляции между количеством CD28-негативных клеток и клинико-лабораторными характеристиками заболевания не установлены.

Заключение. При позднем дебюте РА уровень CD4+CD28- Т-клеток значительно повышается уже на ранних этапах заболевания и может служить специфическим маркером иммунного старения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пожилой возраст; иммунное старение.

Контакты: Александра Вадимовна Аболёшина; abolyoshina@yandex.ru

Для цитирования: Аболешина АВ, Алексанкин АП, Зоткин ЕГ, Авдеева АС, Мовсесян АА, Молова КМ, Макоева МА. CD8+CD28- Т-лимфоциты как маркер иммунного старения у пациентов с началом ревматоидного артрита в пожилом возрасте. Современная ревматология. 2025;19(5):13–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-13-19>

CD8+CD28- T lymphocytes as a marker of immunosenescence in patients with late-onset rheumatoid arthritis

Aboleshina A.V.¹, Aleksankin A.P.^{1,2}, Zotkin E.G.¹, Avdeeva A.S.¹, Movsesyan A.A.¹,
Molova K.M.¹, Makoeva M.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3, Tsyurupy Street, Moscow 117418, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) with late and early onset demonstrates distinct differences. One of the possible causes of RA onset in older age is immunosenescence, characterized by the loss of CD28 expression on T lymphocytes and the accumulation of “senescent” subpopulations with pro-inflammatory activity.

Objective. To investigate the subpopulations of CD4+CD28+/- and CD8+CD28+/- T lymphocytes in patients with late-onset RA.

Material and methods. The study included 100 RA patients. Group 1 comprised 50 patients with RA onset after 60 years of age (median age at onset 67 [63.0; 72.0] years); group 2 included 50 younger patients with RA onset before 45 years (median age at onset 36 [27.0; 43.0] years). Disease duration was ≤3 years (median 1 [1.0; 2.0] years). Data from 32 healthy donors, matched for sex and age with the RA patients, were also analyzed. We used flow cytometry for T-lymphocyte subpopulations phenotyping.

Results and discussion. Patients with late-onset RA demonstrated a significant increase in CD8+CD28- T cells compared with both young RA patients and healthy donors (median absolute counts 0.2 [0.1; 0.4], 0.14 [0.06; 0.2] and 0.1 [0.0; 0.1], respectively). Differences in CD4+CD28- cell

counts were not statistically significant. No correlations were found between the number of CD28-negative cells and clinical or laboratory disease characteristics.

Conclusion. In late-onset RA, the level of CD8+CD28- T cells is markedly elevated at the early stages of the disease and may serve as a specific marker of immunosenescence.

Keywords: rheumatoid arthritis; elderly; immunosenescence.

Contact: Alexandra Vadimovna Aboleshina; abolyoshina@yandex.ru

For citation: Aboleshina AV, Aleksankin AP, Zotkin EG, Avdeeva AS, Movsesyan AA, Molova KM, Makoeva MA. CD8+CD28- T lymphocytes as a marker of immunosenescence in patients with late-onset rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(5):13–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-5-13-19>

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. По данным систематического эпидемиологического анализа глобального бремени РА, основанного на исследовании Global Burden of Disease (GBD, 2017), которое охватывало 195 стран и период с 1990 по 2017 г., стандартизированные по возрасту показатели распространенности заболевания и количество лет, прожитых с инвалидностью, увеличиваются с возрастом, достигая пика в возрастных группах 70–74 лет и 75–79 лет у женщин и мужчин соответственно [2].

Ранее было установлено, что РА, возникший в пожилом и в молодом возрасте, имеет отличия. У пациентов старшей возрастной группы начало заболевания, как правило, сопровождается повышением острофазовых показателей (СОЭ и СРБ), конституциональными явлениями (общая слабость, утомляемость, лихорадка), в то время как серопозитивность по аутоантителам — ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — встречается реже [3–5]. Данные отечественного исследования, в котором обобщен 40-летний опыт наблюдения за пациентами старше 50 лет с ранним РА, свидетельствуют о том, что для этой группы характерно острое начало заболевания с развитием полиартрита, преобладанием высокой, реже — умеренной воспалительной активности, нарушением профессиональной деятельности и способности к самообслуживанию, а также склонность к формированию деструктивных изменений в суставах, что ассоциируется с наличием РФ и/или АЦЦП [6]. Эти отличия оказались настолько значительными, что было предложено выделить отдельный фенотип РА с началом в пожилом возрасте [7].

Одним из ключевых факторов, способствующих развитию РА у пожилых пациентов, являются возрастные изменения иммунной системы, известные как иммунное старение, или иммуносенесценция [8, 9]. Возрастная инволюция тимуса и компенсаторная пролиферация периферических CD4+ и CD8+ Т-клеток приводят к сокращению клеточного репертуара, утрате стимулирующей молекулы CD28 и появлению функциональных изменений Т-лимфоцитов [9–11], которые приобретают устойчивость к апоптозу, цитотоксические и провоспалительные свойства [12], способствуя развитию воспалительного процесса в тканях и аутоиммунных заболеваний, таких как РА [10].

Появление CD28- Т-клеток, по мнению J.J. Goronzy и соавт. [13], предшествует началу РА. Согласно альтернативной гипотезе, иммуносенесценция — не причина, а следствие РА: наличие специфических для РА аутоантител сопровождается

повышением содержания провоспалительных цитокинов, что активирует процессы иммунного старения [14]. С учетом этих данных предлагается рассматривать РА как модель преждевременного старения человека [15, 16], поскольку прогрессирование РА связано с увеличением распространенности возраст-ассоциированных заболеваний [17].

Изучение связи между РА и иммунным старением необходимо для совершенствования методов диагностики, терапевтических мероприятий и прогнозирования исходов заболевания при его развитии в пожилом возрасте.

Цель исследования — изучить субпопуляции CD4+CD28+/- и CD8+ CD28+/- Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с началом РА в пожилом возрасте.

Материал и методы. В наблюдательное когортное сравнительное исследование включено 100 пациентов с достоверным диагнозом РА (согласно критериям American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology, ACR/EULAR, 2010). В 1-ю группу вошло 50 пациентов с дебютом РА после 60 лет, во 2-ю группу — 50 больных с дебютом РА до 45 лет. Длительность РА была сопоставима в обеих группах и составляла ≤3 года с момента дебюта.

Больные наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с октября 2022 г. по сентябрь 2024 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 24 от 01.12.2022).

Характеристика пациентов при включении представлена в табл. 1. Исходно медиана длительности РА составила 1 [1; 0; 2, 0] год, среди больных преобладали женщины (76%). Большинство пациентов имели развернутую клиническую (60%) и II рентгенологическую (75%) стадию РА. У 7% пациентов наблюдалась низкая активность заболевания по индексу DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ), у 47% — средняя и у 46% — высокая. Позитивны по РФ и АЦЦП были 44% пациентов, системные проявления имелись у 34%. Более половины больных (57%) получали метотрексат (МТ), в то же время 22% вовсе не принимали синтетические базисные противовоспалительные препараты (СБПВП), и только 6% пациентов использовали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Примечательно, что глюкокортикоиды (ГК) получала почти половина больных (46%), при этом медиана максимальной суточной дозы составила 10 [5; 10] мг.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов диагностики. Активность РА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

определяли с помощью индексов DAS28-СРБ, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index).

Также в исследование включено 32 здоровых донора, сопоставимых с больными по полу и возрасту, которые были разделены на две группы: 1-я группа – старше 60 лет (n=10), 2-я группа – моложе 45 лет (n=22).

Для проведения исследования кровь из локтевой вены в количестве 2,7 мл собирали в вакуумную пробирку с добавлением солей ЭДТА. В иммунофенотипирование лимфоцитов

периферической крови входило: определение процентного количества и абсолютных значений общей популяции Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+), иммунорегуляторного индекса (CD3+CD4+/CD3+CD8+) и В-клеток (CD19+). Использовали готовые коммерческие наборы мышиных моноклональных антител: CYTO-STAT tetraCHROME CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 (Beckman Coulter, США) и CYTO-STAT tetraCHROME CD45-FITC/CD56-

Таблица 1. Характеристика больных РА
Table 1. Characteristics of RA patients

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	68 [64; 73]	38 [27,0; 45,0]	< 0,001
Пол: женщины/мужчины, n (%)	37 (74)/13 (26)	39 (78)/11 (22)	0,64
Возраст начала заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	67 [63,0; 72,0]	36 [27,0; 43,0]	< 0,001
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1; 2]	1 [1,0; 2,0]	0,08
Клиническая стадия, n (%):			
очень ранняя	4 (8)	3 (6)	0,95
ранняя	16 (32)	17 (34)	
развернутая	30 (60)	30 (60)	
Рентгенологическая стадия, n (%):			
I	5 (10)	14 (28)	0,042
II	41 (82)	34 (68)	0,16
III	4 (8)	2 (4)	0,67
Эрозивный артрит, n (%)	22 (44)	21 (42)	0,84
РФ+, n (%)	36 (72)	34 (70)	0,83
АЦЦП+, n (%)	27 (54)	33 (66)	0,3
РФ+, АЦЦП+, n (%)	25 (50)	19 (38)	0,23
Системные проявления, n (%)			
ревматоидные узелки	17 (34)	13 (26)	0,38
невропатия	5 (10)	3 (6)	0,461
СШ	4 (8)	1 (2)	0,169
ИЗЛ	10 (20)	9 (18)	0,799
	2 (4)	—	0,154
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [6,0; 14,0]	11 [6,0; 16,0]	0,6
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2,0; 8,0]	5 [2,0; 6,0]	0,75
Боль, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50 [30,0; 60,0]	50 [40,0; 60,0]	0,6
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [18,0; 56,0]	33,5 [14,0; 58,0]	0,46
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,1 [3; 23,3]	5,65 [0,9; 24,6]	0,19
DAS28-СРБ, M±SD	4,8±1,02	4,7±1,2	0,36
Активность РА по DAS28-СРБ, n (%):			
низкая	3 (6)	4 (8)	0,696
средняя	24 (48)	23 (46)	0,842
высокая	23 (46)	23 (46)	1
SDAI, Ме [25-й 75-й перцентили]	26,9 [17,8; 32,4]	27,4 [18,0; 37,0]	0,83
Активность РА по SDAI, n (%):			
низкая	1 (2)	3 (6)	0,308
средняя	21 (42)	19 (38)	0,684
высокая	28 (56)	28 (56)	1
CDAI, Ме [25-й 75-й перцентили]	25 [15,0; 31,0]	26,0 [17,0; 32,0]	0,72
Активность РА по CDAI, n (%):			
низкая	2 (4)	3 (6)	0,647
средняя	15 (30)	17 (34)	0,669
высокая	33 (60)	30 (60)	0,535

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	p
РФ, МЕ/мл, Ме [25-й 75-й перцентили]	57 [9,4; 188]	26,2 [9,4; 142,8]	0,2
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й 75-й перцентили]	17,8 [2,1; 167,5]	54 [4; 200]	0,6
Терапия на момент включения			
сБВП, n (%):	40 (80)	38 (76)	0,630
не получали	10 (20)	12 (24)	
МТ	29 (58)	28 (56)	0,840
ЛЕФ	6 (12)	10 (20)	0,276
ССЗ	4 (8)	4 (8)	1,000
ГКХ	4 (8)	5 (10)	0,727
ГК, n (%)	27 (54)	19 (38)	0,1
Максимальная доза ГК в анамнезе, мг/сут, Ме [25-й 75-й перцентили]	5 [5,0; 10,0]	10 [5,0; 10,0]	0,12
ГИБП, n (%)	2 (4)	4 (8)	0,4

Примечание. СШ – синдром Шегрена; ИПЛ – интерстициальное заболевание легких; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ЛЕФ – лефлуномид; ССЗ – сульфасалазин; ГКХ – гидроксихлорохин.

Таблица 2. Сравнение результатов иммунофенотипирования лимфоцитов у пациентов с дебютом РА после 60 лет и здоровых доноров старше 60 лет, Ме [25-й; 75-й процентиля]

Table 2. Comparison of lymphocyte immunophenotyping results in patients with RA onset after 60 years and healthy donors over 60 years, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	1-я группа (n=50)	Здоровые доноры (n=10)	p
Т-клетки (CD3+):			
%	78,8 [74,2; 82,4]	70,2 [66,1; 74,9]	0,002
абс., ·10 ⁹ /л	1,4 [0,9; 1,8]	1,3 [1,1; 1,5]	0,837
Т-хелперы (CD3+CD4+):			
%	46,9 [40,6; 52,4]	43,2 [40,3; 45,0]	0,393
абс., ·10 ⁹ /л	0,7 [0,5; 1,0]	0,7 [0,6; 0,8]	0,992
Т-цитотоксические (CD3+CD8+) клетки:			
%	24,0 [18,8; 34,6]	22,1 [15,4; 26,3]	0,146
абс., ·10 ⁹ /л	0,4 [0,3; 0,6]	0,4 [0,3; 0,4]	0,776
Т-хелперы/Т-цитотоксические клетки	2,0 [1,3; 2,6]	1,9 [1,3; 2,6]	0,577
CD8+CD28-:			
%	60,4 [40,1; 72,1]	7,5 [4,6; 15,3]	<0,001
абс., ·10 ⁹ /л	0,2 [0,1; 0,4]	0,1 [0,0; 0,1]	0,0004
CD8+CD28+:			
%	39,6 [27,6; 59,9]	92,5 [84,7; 95,4]	<0,001
абс., ·10 ⁹ /л	0,2 [0,1; 0,28]	0,8 [0,7; 1,1]	<0,001
CD4+ CD28-:			
%	8,8 [4,1; 15,0]	10,5 [6,9; 16,7]	0,341
абс., ·10 ⁹ /л	0,07 [0,03; 0,13]	0,1 [0,03; 0,1]	0,524
CD4+CD28+:			
%	91,2 [84,9; 95,7]	89,5 [83,3; 93,1]	0,361
абс., ·10 ⁹ /л	0,7 [0,4; 1,1]	0,7 [0,5; 0,8]	0,945
В-клетки (CD3- CD19+):			
%	8,4 [4,2; 11,6]	10,5 [6,7; 13,6]	0,197
абс., ·10 ⁹ /л	0,1 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,2]	0,312
НК-клетки ЕКК (CD3-CD56+):			
%	8,9 [5,8; 13,1]	13,4 [12,1; 16,8]	0,006
абс., ·10 ⁹ /л	0,1 [0,1; 0,2]	0,3 [0,2; 0,4]	0,004

RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 (Beckman Coulter, США). Для определения CD4+CD28+/- и CD8+CD28+/- Т-клеток применяли готовые коммерческие наборы мышиных моноклональных антител: CD4-FITC, CD28-PE, CD3-

PerCP/Cyanine5.5, CD8a-PE/Cyanine7, CD45-APC (Elabscience Bionovation Inc., Китай).

Подсчет абсолютного количества клеток проводили с помощью набора реагентов для прямого определения лим-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Сравнение результатов иммунофенотипирования лимфоцитов у пациентов с дебютом РА до 45 лет и здоровых доноров моложе 45 лет, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Comparison of lymphocyte immunophenotyping results in patients with RA onset before 45 years and healthy donors under 45 years, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	2-я группа (n=50)	Здоровые доноры (n=22)	p
Т-клетки (CD3+): % абс., ·10 ⁹ /л	77,1 [70,5; 81,2] 1,1 [0,8; 1,4]	76,7 [73,7; 81,0] 1,3 [0,9; 1,5]	0,831 0,358
Т-хелперы (CD3+ CD4+): % абс., ·10 ⁹ /л	46,7 [42,0; 51,0] 0,6 [0,4; 0,8]	46,6 [41,8; 50,0] 0,7 [0,6; 0,9]	0,746 0,303
Т-цитотоксические (CD3+ CD8+) клетки: % абс., ·10 ⁹ /л	24,9 [20,8; 30,0] 0,3 [0,2; 0,5]	23,7 [19,0; 31,1] 0,4 [0,2; 0,5]	0,895 0,296
Т-хелперы/Т-цитотоксические клетки	1,9 [1,4; 2,4]	2,1 [1,4; 2,5]	0,928
CD8+ CD28-: % абс., ·10 ⁹ /л	31,6 [22,5; 51,8] 0,14 [0,06; 0,2]	29,8 [14,8; 41,3] 0,1 [0,1; 0,2]	0,055 0,610
CD8+ CD28+: % абс., ·10 ⁹ /л	68,4 [48,2; 77,5] 0,25 [0,2; 0,4]	70,2 [58,7; 82,8] 0,3 [0,2; 0,5]	0,054 0,335
CD4+ CD28-: % абс., ·10 ⁹ /л	6,9 [3,3; 14,4] 0,04 [0,02; 0,1]	3,8 [2,9; 10,3] 0,1 [0,02; 0,1]	0,385 0,323
CD4+ CD28+: % абс., ·10 ⁹ /л	92,9 [84,9; 96,2] 0,6 [0,4; 0,9]	96,1 [89,8; 97,0] 0,8 [0,6; 1,0]	0,322 0,316
В-клетки (CD3- CD19+): % абс., ·10 ⁹ /л	9,3 [5,5; 12,8] 0,1 [0,1; 0,2]	10,2 [7,5; 11,6] 0,1 [0,1; 0,2]	0,615 0,358
NK-клетки EKK (CD3- CD56+): % абс., ·10 ⁹ /л	8,5 [5,4; 14,6] 0,1 [0,1; 0,2]	10,2 [6,7; 14,4] 0,1 [0,1; 0,2]	0,654 0,634

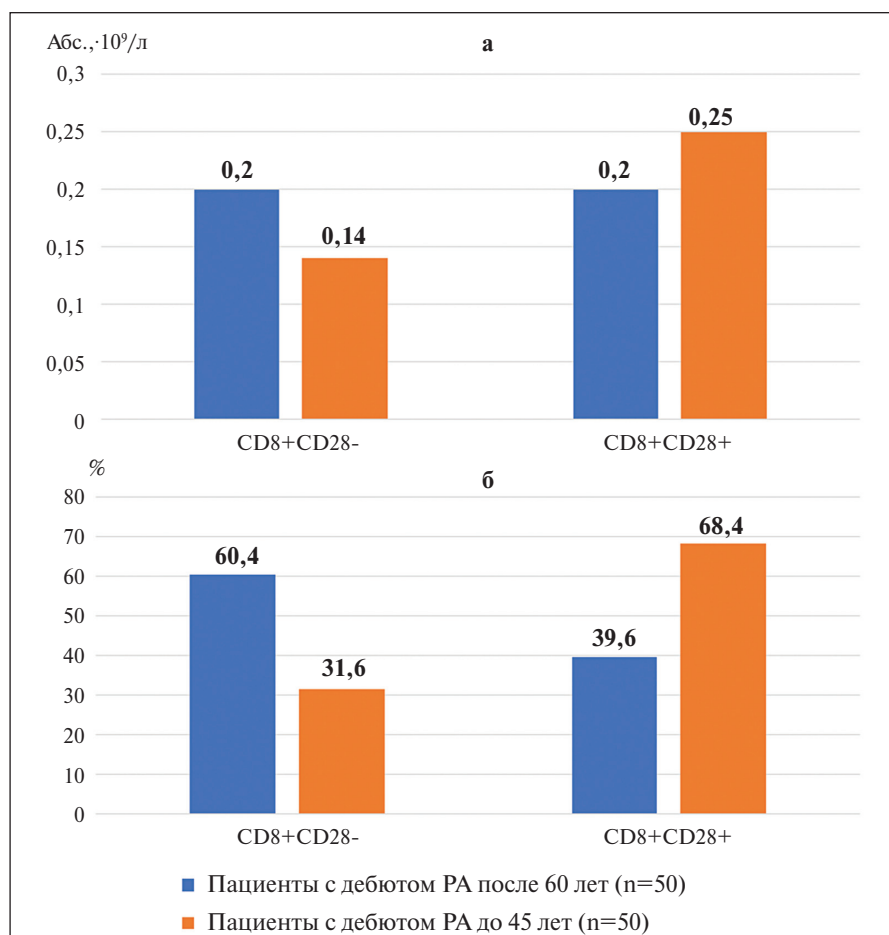
фоцитов Flow-Count™ Fluorospheres (Beckman Coulter, США). Для подготовки лейкоцитов цельной крови к проточному цитометрическому исследованию осуществляли лизирование и фиксацию проб цельной крови с использованием набора реагентов IOTest 3 Lysing Solution (Beckman Coulter, США). Оценку результатов пятицветного окрашивания лимфоцитов выполняли на анализаторе Navios (Beckman Coulter, США). Клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР (Beckman Coulter, США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание клеток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представлены в виде средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении и в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) при распределении, отличном от нормального. Качественные переменные выражали в абсолютных значениях и их относительных частотах (в %). При сравнении групп с нормальным распределением признака рассчитывался t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении — критерий Манна–Уитни.

Сравнение номинальных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (с указанием коэффициента корреляции Rs). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу, длительности и клинической стадии РА, серопозитивности по РФ и АЦЦП, наличию системных проявлений (см. табл. 1). Однако обращало на себя внимание, что I рентгенологическая стадия в группе больных с дебютом РА до 45 лет наблюдалась статистически значимо чаще, чем у пожилых пациентов: соответственно в 14 (28%) и 5 (10%) случаях ($p = 0,042$).

Сравнительный анализ показателей активности (см. табл. 1) не выявил значимых различий между двумя группами: количество пациентов, у которых наблюдалась низкая, средняя и высокая активность по индексам DAS28-СРБ, SDAI, CDAI, было сопоставимым в обеих группах. Большинство больных на момент включения в исследование принимали сБПВП: преимущественно назначался МТ (58% пациентам с дебютом РА после 60 лет и 56% с дебютом до 45 лет) и ЛЕФ (12 и 20% соответственно).



Сравнение числа CD8+CD28[±]- субпопуляций Т-лимфоцитов в крови пациентов с РА в зависимости от возраста и дебюта РА в абсолютных показателях (а) и процентах (б)

Comparison of CD8+CD28[±] T lymphocyte subpopulations in the blood of RA patients depending on age and disease onset in absolute values (a) and percentages (b)

Проведено сравнение результатов иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови у пациентов пожилого возраста с дебютом РА после 60 лет (1-я группа) и здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту (табл. 2). Абсолютное число Т-лимфоцитов (CD3⁺) в этих группах не различалось. Количество Т-хелперов (CD3+CD4⁺) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8⁺) как в абсолютных показателях, так и в процентном выражении также было сопоставимо.

В то же время число CD8+CD28⁻ у пациентов пожилого возраста было статистически значимо выше, чем у здоровых доноров, и в процентах (медиана — 60,4 [40,1; 72,1] и 7,5 [4,6; 15,3]%), и в абсолютных значениях (0,2 [0,1; 0,4] и 0,1 [0,0; 0,1] · 10⁹/л соответственно). Закономерно, что уровень CD8+CD28⁺ у пациентов пожилого возраста был значимо ниже по сравнению со здоровыми донорами (медиана — 39,6 [27,6; 59,9] и 92,5 [84,7; 95,4]%; 0,2 [0,1; 0,3] и 0,8 [0,7; 1,1] · 10⁹/л соответственно). Количество NK-клеток (CD3-CD56⁺) также оказалось ниже у пациентов пожилого возраста, чем у здоровых доноров (8,9 [5,8; 13,1] и 13,4 [12,1; 16,8]%; 0,1 [0,1; 0,2] и 0,3 [0,2; 0,4] · 10⁹/л соответственно). Между этими группами не выявлено различий в количестве CD4+CD28[±]-Т-лимфоцитов и CD3-CD19⁺ В-лимфоцитов (см. табл. 2).

При сравнительном анализе тех же показателей не наблюдалось значимых различий между пациентами молодого возраста с дебютом РА до 45 лет (2-я группа) и здоровыми донорами (табл. 3). Как абсолютные, так и процентные показатели Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов и NK-клеток были сопоставимы между группами.

Кроме того, было проведено сравнение результатов иммунофенотипирования лимфоцитов у больных РА 1-й и 2-й групп (см. рисунок). Уровень CD8+CD28⁻ оказался статистически значимо выше у больных РА пожилого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста (медиана — 60,4 [40,1; 72,1] и 31,6 [22,5; 51,8]%; 0,2 [0,1; 0,4] и 0,14 [0,06; 0,2] · 10⁹/л соответственно); напротив, уровень CD8+CD28⁺ у молодых пациентов был значимо выше, чем у пожилых (медиана — 68,4 [48,2; 77,5] и 39,6 [27,6; 59,9]%; 0,25 [0,2; 0,4] и 0,2 [0,1; 0,28] · 10⁹/л соответственно).

При оценке других параметров (общее число Т-лимфоцитов, количество Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, CD4⁺CD28[±]-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток) значимых различий не выявлено.

В обеих группах пациентов с РА при корреляционном анализе не обнаружено значимых ассоциаций между показателями иммунофенотипирования лимфоцитов и длительностью, активностью РА, серопозитивностью, рентгенологической стадией, наличием системных проявлений, осложнений и уровнем боли.

Обсуждение. В настоящем исследовании изучались показатели иммунофенотипирования у пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте. Показано, что у этих пациентов наблюдается значительное увеличение субпопуляции CD8+CD28⁻ Т-клеток по сравнению со здоровыми донорами, что свидетельствует о развитии иммунного старения. В то же время отсутствие значимых различий в количестве этих клеток у пациентов с дебютом РА до 45 лет и у здоровых доноров, сопоставимых по возрасту, подтверждает ограниченность роли иммунного старения в возникновении заболевания в раннем возрасте. Эти данные свидетельствуют о различных патогенетических механизмах, лежащих в основе РА.

Экспансия CD8+CD28⁻ Т-лимфоцитов у пациентов с поздним дебютом РА выявляется уже на ранних стадиях болезни, что позволяет рассматривать данную субпопуляцию клеток в качестве потенциального маркера развития РА в пожилом возрасте. Повышенное количество CD8+CD28⁻ Т-клеток было обнаружено у больных с длительностью симптомов от 4 нед до 6 мес и в исследовании С. Thompson и соавт. [18], однако возраст дебюта заболевания в данной работе не учитывался.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

У наших пациентов с поздним дебютом РА не обнаружено увеличения числа CD4+CD28- Т-лимфоцитов. Мы предполагаем, что длительное наблюдение за больными РА позволило бы выявить выраженную утрату CD28 в популяции CD4+ клеток, тогда как включение в исследование пациентов с длительностью болезни <3 лет, вероятно, не позволяло оценить этот процесс в полной мере. Кроме того, CD8+CD28- и CD4+CD28- не были ассоциированы с развитием осложнений в группе пациентов с поздним дебютом

заболевания. Также не обнаружена взаимосвязь CD4+ и CD8+ субпопуляций клеток с присутствием АЦЦП и РФ, что согласуется с результатами недавно проведенных исследований [18, 19].

Заключение. Полученные нами результаты доказывают, что иммуносенесценция вносит вклад в патогенез РА у пациентов пожилого возраста и акцентируют внимание на необходимости изучения субпопуляции CD8+ CD28- Т-клеток как потенциального предиктора начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020.
2. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1463–1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920.
3. Innala L, Berglin E, Möller B, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Apr 14; 16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540.
4. Murata K, Ito H, Hashimoto M, et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jun;22(6):1084–1093. doi: 10.1111/1756-185X.13428.
5. Tan TC, Gao X, Thong BY, et al. TTSH Rheumatoid Arthritis Study Group. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jun;20(6):737–745. doi: 10.1111/1756-185X.12861.
6. Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриндьева ГИ и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):140–146.
7. Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, et al. Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older). Generalization of 40 years' experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2020;58(2):140–146. (In Russ.).
8. Kobak S, Bes C. An autumn tale: Geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jan;10(1):3–11. doi: 10.1177/1759720X17740075.
9. Lindstrom TM, Robinson WH. Rheumatoid arthritis: a role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc*. 2010 Aug;58(8):1565–75. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02965.x.
10. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug 1;97(16):9203–8. doi: 10.1073/pnas.97.16.9203.
11. Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan;26(1):93–100. doi: 10.1097/BOR.0000000000000011.
12. Goronzy JJ, Shao L, Weyand CM. Immune aging and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 May;36(2):297–310. doi: 10.1016/j.rdc.2010.03.001.
13. Strioga M, Pasukoniene V, Characiejus D. CD8+ CD28- and CD8+ CD57+ T cells and their role in health and disease. *Immunology*. 2011 Sep;134(1):17–32. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03470.x.
14. Goronzy JJ, Bartz-Bazzanella P, Hu W, et al. Dominant clonotypes in the repertoire of peripheral CD4+ T cells in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1994 Nov;94(5):2068–76. doi: 10.1172/JCI117561.
15. Chalan P, van den Berg A, Kroesen BJ, et al. Rheumatoid Arthritis, Immunosenescence and the Hallmarks of Aging. *Curr Aging Sci*. 2015;8(2):131–46. doi: 10.2174/1874609808666150727110744.
16. Barbe-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, et al. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Semin Immunopathol*. 2020 Oct;42(5):545–557. doi: 10.1007/s00281-020-00806-z.
17. Li Y, Goronzy JJ, Weyand CM. DNA damage, metabolism and aging in pro-inflammatory T cells: Rheumatoid arthritis as a model system. *Exp Gerontol*. 2018 May;105:118–127. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.027.
18. Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Apr 26;17:184. doi: 10.1186/s12891-016-1038-3.
19. Thompson C, Davies R, Williams A, et al. CD28- Cells Are Increased in Early Rheumatoid Arthritis and Are Linked With Cytomegalovirus Status. *Front Med (Lausanne)*. 2020 May 5;7:129. doi:10.3389/fmed.2020.00129.
20. Thewissen M, Somers V, Hellings N, et al. CD4+CD28null T cells in autoimmune disease: pathogenic features and decreased susceptibility to immunoregulation. *J Immunol*. 2007 Nov 15;179(10):6514–23. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.6514.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.06.2025/21.08.2025/25.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы FURS-2022-008 (государственное задание № 1021051503137-7).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out within the framework of the basic scientific project FURS-2022-008 (state assignment № 1021051503137-7).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аболёшина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>

Алексанкин А.П. <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Мовсесян А.А. <https://orcid.org/0009-0002-3473-2480>

Молева К.М. <https://orcid.org/0009-0005-9730-8224>

Макоева М.А. <https://orcid.org/0000-0003-3468-8707>