

©О.Є. Федорців, Н.М. Ярема, О.Б. Чубата

ІМУНОЦИТОКІНОВІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

ІМУНОЦИТОКІНОВІ ПОРУШЕННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮРА. Виявлено особливості клінічного перебігу запальних захворювань суглобів у дітей в залежності від активності запального процесу і нозологічної форми. Представлено результати дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на ювенільний ревматоїдний і реактивний артрити в залежності від ступеня активності процесу.

ИММУНОЦИТОКИНОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ. Определены особенности клинического течения воспалительных заболеваний суставов у детей в зависимости от активности воспалительного процесса и нозологической формы. Вывявлено изменения со стороны субпопуляционного состава лимфоцитов, нарушения в системе цитокинов, глубина которых коррелирует с активностью суставного синдрома.

THE ROLE OF IMMUNE CYTOKINE DISORDERS IN CHILDREN SUFFERING FROM JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. The results of the research of the state of the cellular and humoral immunity in rheumatoid and reactive arthritis patients depending on the activity degree process are presented. The influence of the state of peroxide lipid oxidation and antioxidant protective system activity on the ultrastructure of lymphocyte biological membranes in children is researched.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, цитокини, імунна система.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, иммунная защита, цитокины.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, immune defense, cytokines.

ВСТУП. Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в опорно-руховому апараті, в основі якого лежить дисфункція імунної системи, виражена аутоагресія, що веде до розвитку патологічних імунних реакцій [1, 2]. Імунні порушення при ювенільному ревматоїдному артриті охоплюють клітинні і гуморальні ланки імунної системи [3]. Значну зацікавленість науковців викликає вивчення CD-антигенів лімфоцитів, а також показників цитокинового спектру в співставленні з профілем аутоантитіл, які відіграють основну роль в патогенезі імунезапального процесу [4, 5, 6]. Відомо, що одним із прозапальних цитокинів є ФНП- α , який приймає участь в процесах запалення, викликає активацію клітинної ланки імунітету і ініціює синтез ІЛ-1. ІЛ-1 дублює багато клініко-метаболичні ефекти ФНП- α , включаючи сонливість, загальну слабкість, зниження апетиту, маси тіла, синтезу альбуміна і підвищення гепатоцитами білків гострої фази [7]. ІЛ-1, крім власного спектру дії, стимулює продукування серії протизапальних (ІЛ-1, ІЛ-8, ІЛ-12, гранулоцито-макрофагальний, колонієстимулюючий фактор та ін.) і протизапальних цитокинів (ІЛ-4, ІЛ-10, розчинний рецептор ФНП, розчинні антагоніст і рецептор ІЛ-1 та ін.) зі зміщенням балансу на користь першої групи. ІЛ-4 віддзеркалює стан гуморальної ланки імунітету і входить в групу протизапальних цитокинів. ІЛ-6 активно приймає участь в процесах запалення в організмі. Одночасне визначення рівнів цих цитокинів може об'єктивно віддзеркалювати процеси які відбуваються в організмі.

Характер клінічних варіантів перебігу ЮРА значною мірою зумовлений особливостями імунезапальних реакцій. Патологічно змінені при ЮРА клітинна і гуморальна ланки імунітету, персистуюче запалення, відігра-

ють найважливішу роль в патогенезі захворювання і призводять до ураження життєво важливих органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 53 дітей із запальними захворюваннями суглобів віком від 5 до 16 років. Для оцінки імунологічного статусу виконували імунограму з моноклональними антитілами (МКАТ) методом непрямой імунофлюоресценції. При цьому використовували такі види моноклональних антитіл: CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂. Функціональна активність В-лімфоцитів оцінювалась за концентрацією сироваткових імуноглобулінів основних класів (M, G, A) за методом G. Mancinietal. Визначення кількості імунних комплексів у сироватці крові проводилось за методом Й.І. Хоткової. За допомогою тест-систем для кількісного визначення інтерлейкінів визначали рівні ІЛ-1, ІЛ-4 і ІЛ-6 в крові по методу Еліса ("Укрмедсервіс", Україна).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Вивчаючи клітинну ланку імунітету, ми виявили зниження загальної популяції CD3–лімфоцитів. Воно відбувалося за рахунок зменшення CD8–супресорів (16,12±0,30) % і CD4–хелперів (34,45±0,45) %, (p<0,05). Останні, як відомо, завдяки продукції специфічних і неспецифічних хелперних факторів, активують проліферацію, диференціювання та цитотоксичні ефекти клітин-кілерів, а також стимулюють функціональну активність В-лімфоцитів та макрофагів. Доведено, що завдяки порушенню метаболізму ω -6 ПНЖК та надмірної продукції простагландину E₂, відбувається зниження функціональної активності Т-хелперів 1-го порядку та депресія продукції інтерферону γ , який визначає фагоцитарну активність макрофагів. Можна припустити, що зниження кількості CD4 і CD8 у крові пов'язано з посиленням міграції цих клітин з периферичної крові в синовіальну оболонку уражених суглобів. Зниження кількості CD4 і CD8 призвело до підвищення

IPI у дітей, хворих на ЮРА, (2,16±0,05) % порівняно із здоровими дітьми (1,42±1,05) %, (p<0,05).

У дітей, хворих на реактивний артрит (РеА), IPI наближений до верхньої межі норми, рівень CD8 становив (19,16±0,24) %, рівень CD4 достовірно більше знижений (p<0,05). Порівнюючи імунологічні показники, ми встановили, що у хворих на РеА при високій активності запального процесу були нормальні показ-

ники IPI, а імунні порушення – мінімальними. У дітей, хворих на ЮРА, спостерігалось підвищення IPI і вагомим зниження CD4 і CD8 (табл. 1).

Зменшення кількості супресорних лімфоцитів призводило до активації ланки В-лімфоцитів, гіперглобулінемії, збільшення кількості ЦІК, підвищення IPI і розцінювались як показник розвитку аутоімунних реакцій.

Таблиця 1. Рівні окремих субпопуляцій лімфоцитів у здорових дітей та дітей, хворих на ЮРА і РеА (M±m)

Показник	Здорові діти, n=20	Діти, хворі на ЮРА, n=53	Діти, хворі на РеА, n=35	p ₁	p ₂	p ₃
CD3, %	65,12±0,24	61,48±0,72	62,72±0,85	<0,05	<0,05	>0,05
CD4, %	39,24±2,12	34,45±0,45	32,83±0,66	<0,05	<0,05	>0,05
CD8, %	19,81±1,20	16,12±0,30	19,16±0,24	<0,05	>0,05	<0,05
CD4/CD8, %	1,42±1,05	2,16±0,05	1,71±0,03	<0,05	<0,05	<0,05
CD16, %	14,73±0,54	12,87±0,20	13,44±0,27	<0,05	<0,05	<0,05
CD22, %	9,40±0,25	13,03±0,13	12,33±0,29	<0,05	<0,05	<0,05

- Примітки: 1. p₁ – значуща різниця між показниками здорових дітей і дітей, хворих на ЮРА
 2. p₂ – значуща різниця між показниками здорових дітей і дітей, хворих на РеА
 3. p₃ – значуща різниця між показниками дітей, хворих на ЮРА і дітей, хворих на РеА

На тлі зниження рівня CD8-супресорів спостерігалось підвищення CD22 (В-лімфоцитів) до (13,03±0,13) % порівняно з контрольною групою (9,40±0,25) %, (p<0,05). Їх проліферація призводить до створення плазматичних клітин, які синтезують автоантитіла (табл. 2).

На активацію гуморальної ланки імунної системи у хворих вказує суттєве підвищення в крові вмісту імуноглобулінів основних класів – Ig A (2,96±0,18) г/л Ig M (2,55±0,14) г/л, Ig G (13,38±0,23) г/л. Спостерігалось підвищення ЦІК (143,42±9,22), що свідчило про наявність у хворих імунопатологічних реакцій (табл. 2).

Таблиця 2. Кількісний вміст імуноглобулінів та цитокінів у здорових та хворих дітей на ЮРА і РеА (M±m)

Показник	Здорові діти, n=20	Діти, хворі на ЮРА, n=53	Діти, хворі на РеА, n=35	p ₁	p ₂	p ₃
Ig A, г/л	1,90±0,12	2,96±0,18	3,136±0,13	<0,05	<0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,43±0,22	2,55±0,14	1,53±0,15	<0,05	>0,05	<0,05
Ig G, г/л	10,02±0,54	13,38±0,23	15,81±0,26	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-1, пг/мл	37,91±4,96	139,12±3,77	91,66±3,53	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-4, пг/мл	15,51±0,02	125,30±2,58	67,83±2,26	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-6, пг/мл	7,69±3,41	77,74±1,08	42,55±3,02	<0,05	<0,05	<0,05
ЦІК ум. од.	60,54±1,25	143,42±9,22	88,61±2,33	<0,05	<0,05	<0,05

- Примітки: 1. p₁ – значуща різниця між показниками здорових дітей і дітей, хворих на ЮРА
 2. p₂ – значуща різниця між показниками здорових дітей і дітей, хворих на РеА
 3. p₃ – значуща різниця між показниками дітей, хворих на ЮРА і дітей, хворих на РеА

Поява антитіл приводить до формування імунних комплексів, які, осідаючи у вражених тканинах, сприяють активації комплементу і повторному запуску каскаду запальних реакцій, що приводить до хронізації процесу. У зв'язку з цим деякі дослідники розглядають ЮРА як хворобу імунних комплексів.

Достовірне збільшення ЦІК (123,94±12,10) у.о., (p<0,05) спостерігалось в дебюті захворювання з тривалістю до 0,5–1 року (табл. 2), в періоди загострення хвороби, при тривалості захворювання до 3 років. При тривалості захворювання більше 3 років та при вісцеральних проявах у хворих на ЮРА спостерігалось зниження кількості ЦІК (95,14±17,11) у.о. Вважаємо, що виявлене підвищення ЦІК у крові пацієнтів з ЮРА, обумовлено, з одного боку, підвищенням антитілоутворення, а, з другого, подовженим часом їх циркуляції в

крові у зв'язку із порушенням імунорегуляторних процесів у системі комплементу і макрофагів Високовича-Купфера в печінці, що супроводжується сповільненням елімінацій імунних комплексів із кровоплину.

За виражену запальну реакцію у хворих на ЮРА вказував дисбаланс між рівнями прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 і протизапальних ІЛ-4. ІЛ-1 (ендогенний піроген) продукують макрофаги. ІЛ-6 посилює продукцію білків гострої фази, активує CD4 і CD8. ІЛ-4 – протизапальний цитокін, антагоніст ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, гальмує процеси запалення.

Зниження активності CD4, CD8, імунорегуляторного індексу, активація гуморальної ланки імунітету з підвищенням ЦІК, дисбаланс в системі цитокінів відіграють визначальну роль в індукції і підтриманні запалення і деструктивних процесів у суглобах при РА.

Вивчено стан клітинного та гуморального імунітету у хворих на РА в залежності від ступеня активності процесу (табл. 3). Із зростанням активності запального процесу знижуються рівні CD4 при I ступені – (35,59±0,40) %, при II – (34,23±0,40) %, при III – (32,25±1,1) %, ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$) та CD8 при

I ступені (16,6±0,33) %, при II – (15,59±0,61) %, при III – (14,62±0,56) %, ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$). При цьому коефіцієнти імунних порушень цих показників високими не були. На IPI ступінь активності запального процесу не впливав, і коефіцієнт імунних порушень був незмінним (II ступінь) при всіх ступенях активності.

Таблиця 3. Показники клітинної та гуморальної ланки імунітету залежно від ступеня активності запального процесу (M±m)

Показник	Ступінь активності						p ₁	p ₂	p ₃
	I-низька, n=29	I	II-середня, n=15	2	III-висока, n=9	3			
Ig A, г/л	2,92±0,07	II	3,09±0,07	III	3,7±0,23	III	<0,05	<0,05	<0,05
Ig M, г/л	2,34±0,18	II	2,87±0,22	III	3,06±0,19	III	<0,05	<0,05	>0,05
Ig G, г/л	13,2±0,22	I	14,3±0,39	II	15,4±0,87	II	<0,05	<0,05	>0,05
CD3, %	59,95±0,96	I	60,69±1,02	I	59,5±1,91	I	>0,05	>0,05	>0,05
CD4, %	35,59±0,40	I	34,23±0,40	I	32,25±1,1	I	<0,05	<0,05	<0,05
CD8, %	16,6±0,33	I	15,59±0,61	I	14,62±0,56	I	<0,05	<0,05	<0,05
CD4/CD8, %	2,20±0,66	II	2,19±0,09	II	2,3±0,11	II	>0,05	>0,05	>0,05
CD16, %	12,06±0,16	I	12,23±0,39	I	12,87±0,54	I	<0,05	>0,05	>0,05
CD22, %	12,1±0,20	I	12,84±0,31	I	13,75±0,45	II	<0,05	<0,05	<0,05
IL-1, пг/мл	18,72±7,65	III	132,87±8,12	III	150,76±5,08	III	<0,05	<0,05	<0,05
IL-4, пг/мл	127,9±4,24	III	131,92±4,58	III	132,0±6,71	III	>0,05	>0,05	>0,05
IL-6, пг/мл	65,17±1,32	II	75,92±1,49	II	79,37±4,42	II	<0,05	<0,05	<0,05
ЦІК ум. од.	120,6±10,13	III	159,69±16,69	III	208,5±14,61	III	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: I, II, III – коефіцієнти імунних порушень

1. p₁ – значуща різниця між показниками дітей з I і II ступенями активності
2. p₂ – значуща різниця між показниками дітей з I і III ступенями активності
3. p₃ – значуща різниця між показниками дітей з II і III ступенями активності

За нашими даними, з підвищенням активності ЮРА підвищується рівень CD22: при I ступені (12,1±0,20) %, при II – (12,84±0,31) %, при III – (13,75±0,45) %, ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$) (табл. 3). Спостерігалось збільшення кількості Ig різних класів, концентрація їх у сироватці крові хворих і коефіцієнт імунних порушень залежав від активності запального процесу. Рівень ЦІК залежав від активності процесу, наявності вісцеральних проявів та попередньо проведеного лікування гормональними і цитостатичними лікарськими засобами.

При всіх ступенях активності ЮРА рині IL-1, IL-4, ЦІК мали найвищі коефіцієнти імунних порушень (табл. 3).

ВИСНОВКИ.

1. У хворих на ЮРА до лікування виявляється дисфункція Т-ланки імунної відповіді, активація на їх тлі гуморальних реакцій та імунопатологічних процесів.

2. У хворих на РеА при високій активності запального процесу були нормальні показники IPI, а імунні порушення – мінімальними. У дітей, хворих на ЮРА, спостерігалось підвищення IPI і вагоме зниження CD4 і CD8.

3. За виражену запальну реакцію у хворих на ЮРА вказував дисбаланс між рівнями прозапальних цитокінів IL-1, IL-6 і протизапальних IL-4. Із зростанням ступеня активності ЮРА дані процеси поглиблюються.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перспективним вважаємо подальше вивчення кореляційних зв'язків між показниками клітинного і гуморального імунітету та процесами перекидного окислення ліпідів і станом антиоксидантної системи захисту у дітей, хворих на запальні захворювання суглобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко Я. Є. Еволюція поглядів на класифікацію та терапію ювенільного ідіопатичного артриту // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 1 (31). – С. 15–16.
2. Нейко Є. М., Яцишин Р. І., Штефюк О. В. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2. – (36). – С. 39–40.
3. Пішак О. В. Характеристика змін імунологічної реактивності у хворих на ревматоїдний артрит під впливом комплексного лікування // Український медичний часопис. – 2002. – №1(27) I-II. – С. 144–147.

4. Насонова В. А. Ревматоидный артрит // Справочник поликлинического врача. – 2002. – Том 1. – № 1. – С. 48–52.
5. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / Агеев В.А., Алекберова З.С., Габибов А.Г. и др. // Тер. архив. – 2004. – № 12. С. 83–87.
6. Казмірчук В.Є., Мальцев Д.С. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету // Ліки України. 2004. – № 2. – С. 15–18.
7. Яременко О. Б. Ревматоидный артрит: современное состояние проблемы // Doctor, 2002, № 1. – Р. 32–36.

Отримано 01.03.2013