

## УВЕЇТ ТА СПОНДИЛОАРТРИТ – СПІЛЬНЕ ТА ВІДМІННЕ У ІМУННІЙ ЛАНЦІ ПАТОГЕНЕЗУ

*<sup>1</sup>Кондратюк В.Є., <sup>2</sup>Сидорова М.В., <sup>1</sup>Бичкова Н.Г., <sup>1</sup>Бейко Г.В., <sup>1</sup>Бичков О.А.*

*<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

*<sup>2</sup> Київська обласна клінічна лікарня, Київ, Україна  
kondratyuk-vital@mail.ru*

Рецензенти: проф. Курченко А.І., проф. Хайтович М.В.

**Резюме.** Ускладнення увеїтів, такі як помутніння оптичних середовищ ока та дистрофічні процеси у задньому відрізку ока, відображаються на гостроті та полі зору пацієнтів, на здатності їх працювати, водити автомобіль та загалом знижують якість життя хворих. Понад половини увеїтів, як і спондилоартрити, є захворюваннями аутоімунної природи, в основі яких лежить порушення балансу імунорегуляторних популяцій Т- та В-лімфоцитів та генетична схильність до хвороби за HLA-B27-антигенами. У статті висвітлено основні механізми порушень в імунній системі у хворих із спондилоартритами і увеїтами та обґрунтувати необхідність дослідження параметрів імунної системи при лікуванні даних пацієнтів.

Запальні захворювання увеального тракту та суглобів мають спільні риси імунопатологічного процесу у вигляді посилення Т-хелперів 1 та 17 типу з продукцією ними прозапальних цитокінів IFN- $\gamma$  та IL-17. Паралельно відбувається збільшення популяції NK-клітин (CD4+CD56+) та зменшення регуляторних Т-лімфоцитів (CD4+CD25+). В зв'язку з цим актуальним є дослідження впливу глюкокортикоїдів, цитостатиків та імунобіологічних препаратів на ключові типи лімфоцитів з метою визначення оптимальної тактики лікування увеїтів та спондилоартритів.

Для узагальнення картини імунних порушень при різних формах поєднання увеїту та спондилоартриту необхідне одночасне визначення Т-хелперних субпопуляцій, регуляторних Т-лімфоцитів та NK-клітин, а також цитокінів, що продукують дані імунокомпетентні клітини.

**Висновки.** Визначення проявів аутоімунного запалення та цитокінового статусу у хворих з різним ступенем активності спондилоартриту та увеїту, дозволить здійснити корекцію імунного статусу організму та сприятиме найшвидшому одужанню пацієнтів.

**Ключові слова:** увеїт, спондилоартрит, патогенез, імунні субпопуляції.

**Актуальність.** На сьогоднішній день проблема увеїтів залишається актуальною як для України, так і для більшості країн світу. Увеїти являють собою гетерогенну групу запалень у різних ділянках судинного тракту ока, що суттєво знижують зір та мають рецидивуючий характер перебігу. Хоча патологічні процеси при увеїті розвиваються в райдужці, циліарному тілі та хоріоїдеї, у більшості випадків запалення розповсюджується на сусідні ділянки ока: склеру, сітківку, зоровий нерв та склисте тіло [2, 22]. Проблема увеїтів визначається високою поширеністю їх серед осіб працездатного віку, тяжкістю та рецидивуючим характером перебігу захворювання, високою інвалідністю за зором. У багатьох країнах світу на увеїт припадає до 15 % серед причин сліпоти та слабкості зору [22]. Чисельні ускладнення увеїтів, такі як помутніння оптичних середовищ ока та дистрофічні процеси у задньому відрізку ока, суттєво відображаються на гостроті та полі зору пацієнтів, на здатності їх працювати, водити автомобіль та загалом знижують якість життя хворих [3, 23].

Половина з усіх неспецифічних увеїтів є ідіопатичними, тобто причина розвитку хвороби остаточно не з'ясована. Інша половина неспецифічних увеїтів має в основі своїй аутоімунні процеси та

супроводжується системними захворюваннями сполучної тканини: серонегативними спондилоартритами, реактивним та ревматоїдним артритом, хворобою Бехчета, ювенільним хронічним артритом, антифосфоліпідним синдромом та ін. [14]. Це пов'язано з синтезом спільних антитіл до власних антигенів синовіальної оболонки суглобів, ендотелію мікроциркуляторного русла та строми райдужки і циліарного тіла.

У клінічній практиці зустрічаються хворі, у яких гострий іридоцикліт (передній увеїт) передують запаленню у суглобах та переходить у хронічну форму, незважаючи на адекватне лікування, а також такі пацієнти, у яких не виникало запалень у оці, а анкілозивний спондиліт та інші ревматичні хвороби мали високу активність і тривали роками [2]. Окрім того, загадкою залишається питання, чому увеїт у 75 % випадків виникає в передньому відрізку ока у вигляді іридоцикліту, як правило у одному оці, і носить рецидивуючий характер, незважаючи на компенсацію системного запалення. Відповідь на це та інші питання намагалися дати багато дослідників, які аналізували клітинний та гуморальний імунітет при увеїтах у поєднанні зі спондилоартритами [4, 6, 16]. Однак остаточної відповіді про первинність

локалізації запалення та механізми перехресної взаємодії антитіл до антигенів ока і синовіальної оболонки суглобів остаточно не встановлені. Аналіз взаємозв'язків між клінічними та імунологічними даними прозапальних та інгібіторних цитокінів у хворих із різним ступенем запалення у оці та суглобах дозволить виявити спільні та відмінні ланки патогенезу системного імунного запалення.

**Мета роботи** – висвітлити основні механізми порушень в імунній системі у хворих із спондилоартритами і увеїтами та обґрунтувати необхідність дослідження параметрів імунної системи при лікуванні даних пацієнтів.

### **Патогенетичні механізми імунного запалення**

Деякі дослідники вважають, що в основі поєднаного запалення у оці та суглобах лежать ембріологічні та гістологічні передумови [2, 16, 23]. Суглоби, як і передня камера ока, є порожнинними утвореннями, що розвиваються з мезенхімальної тканини. Тканина райдужки, так же як і синовіальна поверхня, вкрита фібробластами, багата на дендритні клітини та макрофаги, густо васкуляризована та може виступати депо імунокомпетентних клітин [1, 14, 24].

Однак суттєвою відмінністю імунного гомеостазу в оці та суглобах є різний ступінь доступу імунокомпетентних клітин до тканинних антигенів та механізм вироблення імунної відповіді у різних органах ретикуло-ендотеліальної системи [25, 29].

Антигени хряща та синовіальної оболонки суглоба доступні всім циркулюючим у крові імунокомпетентним клітинам, а фагоцитовані антигени (в тому числі і бактеріальні) з суглобових поверхонь і синовіальної рідини у складі антигенпрезентуючих клітин (АПК) поступають у регіонарний лімфовузол [21]. Функцію АПК виконують дендритні клітини та макрофаги, антиген виводиться на поверхню клітини у конформації з молекулами головного комплексу гістосумісності [18]. Представлення антигенів відбувається одночасно недиференційованим Т0-лімфоцитам, натуральним кілерним клітинам (NK-клітини CD56) та В-лімфоцитам (CD16, CD19 та CD22). Подальше утворення Т-хелперів 1, 2 та 17 типу обумовлює розвиток клітинних реакцій шляхом активації або пригнічення імунітету до представленого антигену [8].

У чисельних роботах дослідження клітинного імунітету при серонегативних спондилоартритах виявило загальну тенденцію збільшення Т-хелперів з одночасним зменшенням Т-супресорних лімфоцитів [2, 29]. Кількість В-лімфоцитів була понад норму при більшості системних хвороб, однак співвідношення імуноглобулінів G, M, A класу та циркулюючих імунних комплексів було різне [3, 4].

Останнє десятиріччя було присвячене вивченню диференціації незрілих попередників Т0-хелперів у Т1-, Т2- та Т17-хелпери. Три різних клони хелпе-

рів обумовлюють різні типи імунних реакцій: Т1-хелпери забезпечують протипухлинний нагляд та імунітет при вірусних чи інших внутрішньоклітинних інфекціях; Т2-хелпери обумовлюють алергічні та антигельмінтні реакції, а Т17-хелпери визначають антибактеріальний імунітет та хронічну імунну реакцію в тканинах суглобів, ока та шкіри [7, 13, 16].

Однак диференціація Т0-хелперів відбувається не тільки при взаємодії з антигенпрезентуючою клітиною під впливом цитокінів місцевого мікрооточення. Одночасно з Т0-хелпером АПК контактує з HLA-молекулами NK-клітин (CD4+CD56+), які здатні одразу знищити представлений антиген, або ж підтримати подальший процес вироблення імунних реакцій в залежності від роботи активуючих або інгібуючих кілерних рецепторів [14]. Окрім цього, NK-клітини активують Т-регуляторні лімфоцити CD4+CD25+ шляхом продукції IL-4, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  та IL-10 [11]. При достатній кількості CD4+CD25+ Т-лімфоцитів процес диференціації Т-хелперів переривається, і аутоімунні реакції зупиняються. Слід зазначити, що найбільша популяція NK-клітин знаходиться у червоному кістковому мозку та селезінці, – органах, де контролюються аутоагресивні штами Т-лімфоцитів та виробляється толерантність до власних антигенів організму [22].

Детальна схема стимуляторів диференціації незрілих Т-хелперів та роль кожного з їх підтипів у імунних реакціях представлена на рисунку 1.

Luger D. представив схему диференціації та активації Т0-хелперів (naive CD4+T). Ag/APC – антигенпрезентуюча клітина з антигеном, EAU – експериментальний аутоімунний увеїт.

Імунні реакції в оці відбуваються відмінно від структур опорно-рухового апарату: антигенпрезентуючі клітини з аллогенним або чужорідним білком з ока мігрують не в регіонарний лімфовузол, а рухаються з кровоплином у селезінку [25]. Функцію антигенпрезентуючих клітин у оці також виконують дендритні клітини та макрофаги, однак є дані про те, що роль АПК виконують мікрогліоцити судинного тракту і сітківки [10]. Для успішного представлення антигена Т-лімфоцитам потрібна присутність білків головного комплексу гістосумісності II класу. На макрофагах, що мігрують з капілярного русла у тканини ока та також виконують функцію АПК, цей комплекс білків є, однак на власних клітинах судинної оболонки (дендритних та гліальних) їх немає [1, 22]. Окрім того, на АПК з тканин ока обов'язково присутня детермінанта F4/80+, що визначає ці клітини, як такі, що прийшли із забар'єрного органу, в подальшому це попереджає активацію Т-лімфоцитів до антигенів, принесених такими макрофагами [14].

Слід зазначити, що на всіх антигенпрезентуючих клітинах організму людини (макрофагах, В-лімфоцитах та дендритних клітинах) є білок HLA-DR, що входить до 2 класу молекул головного

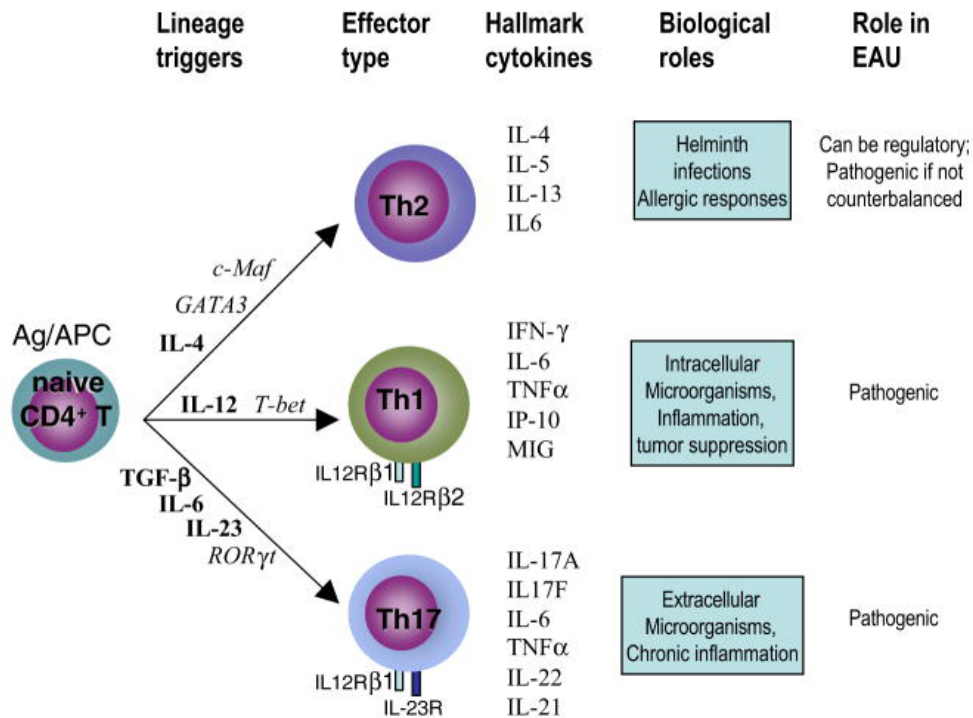


Рис. 1. Схема стимуляторів диференціації незрілих Т-хелперів та роль кожного з їх підтипів у імунних реакціях. За Luger D. Caspi R.R., 2008 [16].

комплексу гістосумісності (МНС – *main histocompatibility complex*). Тільки в конформації з білком HLA-DR відбувається представлення антигену недиференційованим Т-лімфоцитам у лімфовузлах, тимусі та селезінці [14, 22, 24]. Кількість HLA-DR-позитивних клітин у крові характеризує пул активних Т-лімфоцитів та процеси міграції та презентації антигенів імунокомпетентним клітинам [2].

Однак присутність імунокомпетентних клітин у тканинах ока в нормі не спричиняє аутоімунну реакцію завдяки чисельним механізмам імунної толерантності, що передбачені природою як всередині ока, так і в центральних органах ретикуло-ендотеліальної системи.

Першу лінію захисту від проникнення аутоагресивних клонів Т-хелперів складають анатомічні структури ока. Антигени ока, зокрема судинного тракту, приховані від імунних клітин щільним гемато-увеальним бар'єром, ізоляція антигенів ока від імунної системи в процесі філо- та онтогенезу є основою попередження аутоімунного запалення та збереження зору [1, 23]. Важливим фактором імунної толерантності є відсутність у оці лімфатичних судин та специфічна будова капілярів переднього відрізка судинного тракту: відсутність фенестр та міжендотеліальне з'єднання по типу замикаючої пластинки. У судинах заднього відрізка судинного тракту – хоріоїдеї – будова капілярів зовсім інша. Вони мають чисельні фенестри для дифузії високомолекулярних білків та імунокомпетентних клітин,

судинне русло чутливе до кількості оксиду азоту та вуглекислого газу і завдяки вегетативній ауторегуляції динамічно змінює свій об'єм. Хоріоїдея виступає депо лімфоїдних елементів у оці, тобто є своєрідним органом імунного нагляду [1, 14].

Окрім того, клітини, що покривають структури переднього відрізка ока (ендотелій рогівки, пігментний епітелій циліарного тіла та райдужки), мають щільні міжклітинні контакти та продукують проти-запальні цитокіни для активних Т-лімфоцитів, що проникли в передню камеру чи міжклітинний простір судинної оболонки [10]. Виявлено, що рогівковий ендотелій та пігментний епітелій циліарного тіла сприяє перетворенню активних CD4+ та CD8+ у регуляторні Т-лімфоцити, що пригнічують імунне запалення [19].

Всі ці перераховані передумови об'єднуються у один механізм імунної очної толерантності, яку названо передньокамерною імунною девіацією [26]. При цьому особлива увага надається клітинним процесам, що відбуваються у райдужці та передній камері ока, а хоріоїдея вважається нейтральною ділянкою, з імунологічної точки зору.

Серед механізмів імунної очної толерантності слід згадати такі:

- Недоступність антигенів ока для лімфоцитів крові через відсутність лімфатичних судин та щільні гемато-ретинальні та гемато-увеальні з'єднання в капілярах.
- Відсутність на клітинах внутрішніх структур

ока молекул головного комплексу гістосумісності I класу (MHC I class).

- Експресія молекул, що пригнічують активацію комплементу в імунній реакції на клітинах глії сітківки та судинної оболонки.
- Посилена продукція імуносупресивного фактора TGFβ та інших субстанцій в інтерстиціальному просторі сітківки та судинної оболонки.
- Присутність в стромі райдужки рецептора апоптозу (FasR), що у випадку проникнення в тканини ока CD8+CD95+ Т-лімфоцитів (ліганд апоптозу FasL), запускає в останніх програму апоптоза.

Після представлення очних антигенів у складі антигенпрезентуючих клітин (дендритні та макрофаги) в селезінці, відбувається їх взаємодія з Т0-лімфоцитами, NK-лімфоцитами та В-лімфоцитами. В нормі відбувається знищення антигенів і АПК, які поступили з ока, натуральними кілерами. В результаті цього не відбувається диференціації Т0-хелперів та синтезу прозапальних цитокінів з подальшою трансформацією В-лімфоцитів в плазматичні клітини. Такі процеси обумовлюють центральну очну імунну толерантність [22].

Однак при порушенні представлення очного антигену та недостатній кількості регуляторних Т-лімфоцитів відбувається запуск реакції гіперчутливості уповільненого типу до очних антигенів. Слід зазначити, що CD4+CD25+ Т-лімфоцити несуть на собі рецептор до ІЛ-2, що має потужну імуносупресивну дію на Т- та В-лімфоцити [9]. Значну роль регуляторного пулу CD25+Т-лімфоцитів при деяких аутоімунних захворюваннях, асоційованих з увеїтом, підтверджує той факт, що при системних хворобах цей вид лімфоцитів значно знижений як у крові, так і в тканинах ока та суглобів [9, 12].

До механізмів периферичної очної толерантності відноситься імуносупресивне мікрооточення тканин ока, що полягає у високій концентрації імуносупресивних субстанцій у рідині передньої камери та склистому тілі: цитокіну TGF-β2, α-меланоцитстимулюючого гормону, вазоактивного інтестинального пептиду та кортизол-зв'язаного глобуліну [22, 24].

Механізм місцевої очної толерантності забезпечується також апоптозом аутоагресивних Т1- та Т17-хелперних лімфоцитів, що уникли відбору в селезінці і тимусі та проникли через гемато-офтальмічний бар'єр [12, 14]. На макрофагах та гліюцитах райдужки, циліарного тіла та сітківки присутній рецептор апоптозу CD95 (Fas-рецептор), що при поєднанні з Т-хелперами, які проникли у інтерстиціальний простір судинного тракту ока, стимулює їх знищення. В процесі апоптозу в цитозолі імунокомпетентних клітин йде каскад ферментних реакцій, що забезпечується каспазами, переважно 8 типу. Цитоплаз-

матична мембрана лімфоцитів набухає, розщеплюється ДНК та розвивається загибель клітин [22, 26]. Маркер апоптозу CD4+CD95+ у крові свідчить про кількість «старих» Т-лімфоцитів в крові, готових до «загибелі».

На гліюцитах і макрофагах сітківки виявлено новий рецептор CD200R+, після зв'язування активних Т-лімфоцитів з цим рецептором у них відбувається пригнічення продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6 та TNF-α, а міжклітинні взаємодії зупиняються [14]. Такі механізми імунної толерантності до антигенів ока *Streilein J.W.* назвав чудом імунітету та водночас загрозливим компромісом між оком та імунною системою.

Хоча антигени судинного тракту ока приховані від імунних клітин щільним гемато-увеальним бар'єром, а імунна система передбачила цілий комплекс механізмів імунної толерантності, за деяких обставин (антигенна мімікрія бактеріальних білків та недостатність регуляторних супресивних Т-лімфоцитів у центральних лімфоїдних органах) виникає порушення цієї імунної толерантності і відбувається продукція аутоагресивних клонів Т- та В-лімфоцитів [19]. Т-лімфоцити пам'яті до антигенів ока можуть довго зберігатися у лімфовузлах та активуватися при несприятливих умовах імунного гомеостазу, що спричиняє рецидиви запального процесу як у оці, так і системно.

#### **Імунопатологічні процеси при спондилоартритах**

Однією з причин аутоімунного запалення у суглобах та увеальному тракті вважають антигенну мімікрію бактеріальних та вірусних білків до структур організму людини. Ця антигенна мімікрія доведена при ентероінфекції грам-негативними бактеріями роду *Shigella*, *Klebsiella*, *Yersinia*, *Chlamidia*, особливо актуальним це є для внутрішньоклітинних збудників: *Chlamidia trachomatis* та *Chlamidia Pneumonia* [3, 25]. Для деяких бактерійних ендотоксинів, зокрема ерсиніозного білку *Yersinia adhesion* та сальмонельозного протеїну *OmpH*, доведена амінокислотна мімікрія до білку HLA-B27. А оскільки на поверхню антигенпрезентуючих клітин протеїни вірусів чи бактерій виводяться у вигляді тривимірних комплексів з молекулами HLA-B27 та власним β2-мікроглобуліном, то цитотоксичні Т-лімфоцити є одночасно активними до чужорідних білків і власних структур синовіальної оболонки або увеального тракту [6, 20, 25].

Окрім того, не слід забувати, що деякі дрібні грам-негативні бактерії, зокрема *Chlamidia trachomatis* та *Borrelia burgdorferi*, після фагоцитозу в слизовій кишечника та урогенітального тракту макрофагами заносяться у всі лімфовузли та капілярне русло хрящів. Так, методом полімеразної ланцюгової реакції було виявлено ДНК *Chlamidia trachomatis* та *Borrelia burgdorferi* у синовіальній оболонці та



рідині в 17 % хворих на недиференційований олігоартрит. Вважається, що ендотоксини бактерій, що потрапили в структури хряща, є пусковим фактором у розвитку запалення, а тривала антигенна персистенція є значним і постійним подразником для імунної системи [25].

Доведено, що ділянки колагену II, III та IV типу мають великі амінокислотні послідовності, що є ідентичними поверхневим білкам *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia O:8*, *Shigella sonney* та *Chlamidia trachomatis*. В умовах персистенції інфекції імунна система постійно виробляє специфічні до бактеріальних білків Т-лімфоцити, які водночас є реактивними до власних білків, зокрема колагену суглобової поверхні, рогівки та склери. Під дією бактеріальних токсинів у Т-лімфоцитах виробляються ферменти каспази, що запускають продукцію цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, та TNF- $\alpha$  [25].

Стан загального імунітету у хворих на спондилоартропатії у комбінації з увеїтами досліджувався у багатьох роботах [3, 18]. Результати показали порушення співвідношення хелперних та супресорних Т-лімфоцитів, значне збільшення кількості В-лімфоцитів та натуральних кілерів.

Рівень T1- та T17-хелперів, їх співвідношення та продукти їх активації – IFN- $\gamma$  та IL-17 – досліджували при різних формах спондилоартритів, в залежності від стадії процесу та присутності HLA B27-антигену [8]. При цьому позитивна кореляція рівня активних Т-лімфоцитів та IL-17 спостерігалась між ступенем активності запального процесу та HLA B27-антигеном.

Так, при детальному визначенні клонів Т-хелперів 1, 2 та 17 типу у хворих на серонегативний спондилоартрит було виявлено, що при посиленні запального процесу в крові збільшується кількість Т-хелперів 1 типу, а у синовіальній оболонці – Т-хелперів 1 та 17 типу з паралельним збільшенням прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  [17].

Оскільки регуляторні Т-лімфоцити CD4+CD25+ контролюють надмірне розмноження та проліферацію всіх підтипів Т-хелперів, то логічно припустити зниження кількості таких клітин як в крові хворих на спондилоартрит, так і в синовіальній рідині ушкоджених суглобів. Такі дослідження були зроблені, і в результаті було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між активністю артрити та кількістю T17-хелперів у крові, а негативна залежність – між активністю артрити та кількістю CD25+-регуляторних Т-лімфоцитів [31].

Виявлено, що саме IL-17 (як продукт активності T17-хелперів) значно підвищений у крові хворих із загостренням запального процесу при спондилоартритах. Подальші дослідження ролі IL-17 у розвитку артрити виявили його вплив на стимуляцію остеокластів та резорбцію кісткової тканини. Процес супроводжується міграцією нейтрофілів та моноцитів

у зони запалення хряща. Внаслідок запалення виникає проліферація остеобластів, що спричиняє появу синдесмофітів [20, 26].

### **Порушення імунної толерантності до антигенів ока**

Вперше теорія про увеїтогенний антиген у сітківці була висунута у 1910 р. Пізніше в експерименті показана можливість виникнення увеїту після введення в око аллогенного гомогенізату сітківки [2, 4, 22]. У 1986 р. описаний та використаний в моделі експериментального увеїту інтерфоторецепторний ретиноїд-зв'язаний протеїн (140 kDa). Запальна реакція, спричинена цим білком, мала менші ексудативні прояви в склистому тілі та триваліший хронічний характер, ніж при використанні ретинального гомогенізату [10].

Подальші дослідження базувались на використанні різних антигенних субстанцій для ініціації увеїту: очищеного S-антигену сітківки (55 kDa), казеїну коров'ячого молока та пептидів ротавірусу для порівняння сили увеїтогенного стимулу. Цікаво, що в експерименті парентеральне введення S-антигену в різні, віддалені від ока, частини тіла завжди спричиняло запальний процес у судинній оболонці ока, хоча і різний за ступенем активності. Це підтверджує виникнення аутореактивності до очних антигенів при розташуванні їх у вільному імунному доступі [2, 4, 22].

Такі процеси, на думку багатьох дослідників, викликані прихованістю антигенів ока від імунної системи щільним гемато-ретинальним та гематуювальною бар'єром. В умовах несприятливих внутрішніх або зовнішніх факторів відбувається контакт антигенів ока з імунокомпетентними клітинами: найчастіше за рахунок міграції моноцитів в інтерстиціальний простір хоріоїдеї та сітківки [22].

Загальний імунітет у хворих на ідіопатичні увеїти та запалення при системних хворобах характеризувався посиленням Т-хелперної ланки з паралельним послабленням супресорів [3; 22]. Дослідження субпопуляцій Т-лімфоцитів при різній локалізації ендогенного увеїту показало наявність чотирьох типів порушень співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів: для переднього та периферичного увеїту характерне зниження Т-хелперів з одночасним підвищенням Т-супресорів, можливе також ізольоване зниження Т-хелперів або Т-супресорів; для заднього увеїту характерне одночасне зниження рівня Т-хелперів та Т-супресорів, що свідчить про значне пригнічення імунітету. Збільшення В-лімфоцитів при увеїтах різної локалізації спостерігалось при багатьох формах увертів та в експерименті: це свідчить про готовність імунної системи до синтезу антитіл та формування імунних комплексів [3, 9, 11].

Доведено, що при виникненні аутоімунного запалення у оці імунний процес забезпечується переважно активними T1-хелперами, що продукують IL-1 $\beta$ ,

IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ; та T17-хелперами, що виробляють IL-6 та IL-8 [24]. Саме баланс між цими популяціями обумовлює хронічне запалення увеального тракту та тип перебігу захворювання [13]. Виявлено, що монофазний тип перебігу хронічного увеїту забезпечується реакціями T1-хелперів, а реміттуючий увеїт з чисельними загостреннями виникає внаслідок ініціації запалення T17-хелперами. З огляду на такі патогенетичні передумови, автор пропонує диференційовано підходити до лікування глюкокортикоїдами, цитостатиками та імунобіологічними препаратами.

Однак у механізмі диференціації T0-лімфоцитів активну роль відіграють NK-клітини (CD4+CD56+), оскільки вони регулюють продукцію цитокінів та проліферацію регуляторного клону лімфоцитів CD4+CD25+. Кількість таких клітин при гострому передньому увеїті знижена, порівняно з нормою, за даними кількох досліджень [3, 31]. Однак не встановлений кореляційний зв'язок кількості CD4+CD25+лімфоцитів з рівнем NK-клітин (CD4+CD56+), проапоптотичних CD4+CD95+лімфоцитів та рецептором HLA-DR.

Роль NK-клітин досліджували при різних увеїтах, у тому числі при поєднанні їх зі спондилоартритами. Виявлено значне підвищення цієї субпопуляції при ідіопатичному увеїті та запаленні судинного тракту в складі синдромів Бехчета та Фогта-Коянагі-Харада [29]. Автор вважає, що надмірна кількість CD56+лімфоцитів стимулює диференціацію незрілих T-хелперів у T1- субпопуляції, що інфільтрує судинний тракт та синтезує прозапальні цитокіни.

Дослідження кількості NK-клітини (CD4+CD56+) у поєднанні з визначенням регуляторних цитокінів при увеїті синдрому Бехчета виявило її збільшення у 2 рази, а цитокінів, що продукуються ними (IL-4, IL-10 та IFN- $\gamma$ ) у півтора рази, порівняно зі здоровими особами [5]. Це свідчить не тільки про пряму цитотоксичну роль CD4+CD56+лімфоцитів, але й про можливість регулювати напрямки імунної відповіді шляхом її активації або пригнічення.

Кількість CD4+CD95+лімфоцитів (Fas-рецептор) визначалась при передніх ідіопатичних увеїтах та увеїтах в складі синдрому Бехчета та Фогта-Коянагі-Харада [22]. Спільна тенденція до зниження цього рецептора на активних лімфоцитах свідчить про зниження їх чутливості до апоптозу, тобто про продовження їх імунного впливу.

Однак розрізнені дані про окремі ланки порушення імунітету при спондилоартритах та увеїтах не дають цілісної картини аутоімунного запалення, що дозволить визначити напрямки патогенетичного лікування.

## ВИСНОВКИ

Одночасне визначення та комплексний аналіз T-хелперних субпопуляцій, регуляторних

T-лімфоцитів та NK-клітин, а також цитокінів, що продукують дані клони імуннокомпетентних клітин, дозволяє узагальнити картину імунних порушень при різних формах поєднання увеїту та спондилоартриту.

Визначення кардинальних, як спільних, так і відмінних, рис аутоімунного запалення та цитокінового статусу хворих з різним ступенем активності, формами спондилоартриту та увеїту дозволить здійснити корекцію імунного статусу організму та досягти найшвидшого одужання пацієнтів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вит В.В. Строение зрительной системы человека [Текст] / В.В. Вит. – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.
2. Годзенко А.А. Увеит и спондилоартропатии [Текст] / А.А. Годзенко, И.Ю. Разумова // Научно-практическая ревматология. – 2005. – Т. 6. – С. 37-42.
3. Дроздова Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение [Текст] / Е.А. Дроздова. – Дис. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Челябинск. - 2006. – 319 с.
4. Жабоедов Г.Д. Передние эндогенные увеиты и HLA-B27 антиген [Текст] / Г.Д. Жабоедов, Н.В. Иванова, А.И. Копаенко // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 61-66.
5. Ahn J.K. Down-regulation of IFN-gamma-producing CD56+ T cells after combined low-dose cyclosporine/prednisone treatment in patients with Behçet's uveitis [Text] / J.K. Ahn, J.M. Seo, J. Yu [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46, No. 7. – P. 2458-2464.
6. Appel H. Synovial and peripheral blood CD4+FoxP3+ T cells in spondyloarthritis [Text] / H. Appel, P. Wu, R. Scheer [et al.] // Journal of Rheumatology. – 2011. – Vol. 38, No. 11. – P. 2445-2451.
7. Azuz-Lieberman N. The involvement of NK cells in ankylosing spondylitis [Text] / N. Azuz-Lieberman, G. Markel, S. Mizrahi [et al.] // International Immunology. – 2005. – Vol. 17, No. 7. – P. 837-845.
8. Bautista-Caro M.-B. Decreased Th17 and Th1 cells in the peripheral blood of patients with early non-radiographic axial spondyloarthritis: a marker

- of disease activity in HLA-B27<sup>+</sup> patients [Text] / M.-B. Bautista-Caro, I. Arroyo-Villa, C. Castillo-Gallego // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52, No. 2. – P. 352-362.
9. Calleja S. Adalimumab specifically induces CD3(+) CD4(+) CD25 (high) Foxp3(+) CD127(-) T-regulatory cells and decreases vascular endothelial growth factor plasma levels in refractory immuno-mediated uveitis: a non-randomized pilot intervention study [Text] / S. Calleja, M. Cordero-Coma, E. Rodriguez [et al.] // *Eye (Lond)*. – 2012. – Vol. 26, No. 3. – P. 468-477.
  10. Forrester J.V. Dendritic cell physiology and function in the eye [Text] / J.V. Forrester, H. Xu, L. Kuffova [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2010. – Vol. 234, No. 1. – P. 282-304.
  11. Harrington L.E. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages [Text] / L.E. Harrington, R.D. Hatton, P.R. Mangan [et al.] // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol. 6, No. 11. – P. 1123-1132.
  12. Horai R. Cytokines in Autoimmune Uveitis [Text] / R. Horai, R.R. Caspi // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2011. – Vol. 31, No. 10. – P. 733-744.
  13. Kaufmann U. Dynamics of intraocular IFN- $\gamma$ , IL-17 and IL-10-producing cell populations during relapsing and monophasic rat experimental autoimmune uveitis [Electronic recourse] / U. Kaufmann, M. Diedrichs-Möhrling, G. Wildner // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, No. 11. – e49008. Mode of access [www.journal.pone.0049008](http://www.journal.pone.0049008).
  14. Lee R.W.J. Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of non-infectious intraocular inflammation [Text] / R.W.J. Lee, A.D. Dick // *Eye*. – 2012. – Vol. 26. – P. 17-28.
  15. Limón-Camacho L. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis [Text] / L. Limón-Camacho, M.I. Vargas-Rojas, J. Vázquez-Mellado [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2012. – Vol. 39, No. 4. – P. 830-835.
  16. Luger D. New perspectives on effector mechanisms in uveitis [Text] / D. Luger, R.R. Caspi // *Semin Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30, No. 2. – P. 135-143.
  17. Mahendra A. Th1 and Th17 Predominance in the Enthesitis-related Arthritis Form of Juvenile Idiopathic Arthritis [Text] / A. Mahendra, R. Misra, A. Aggarwal // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, No. 8. – P. 1730-1736.
  18. Maksymowych W.P. Motion for debate: the development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation [Text] / W.P. Maksymowych, D. Elewaut, G. Schett // *Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64, No. 6. – P. 1713-1719.
  19. Mochizuki M. Immunological homeostasis of the eye [Text] / M. Mochizuki, S. Sugita, K. Kamoi // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2013. – Vol. 33. – P. 10-27.
  20. Nistala K. Varsani H. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers [Text] / K. Nistala, H. Moncrieffe, K.R. Newton // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, No. 3. – P. 875-887.
  21. Noordenbos T. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis [Text] / T. Noordenbos, N. Yeremenko, I. Gofita [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64, No. 1. – P. 99-109.
  22. Nussenblatt R.B. Uveitis: fundamentals and clinical practice [Text] / R.B. Nussenblatt, S.M. Whitcup. – Philadelphia, PA: Mosby (Elsevier). – 2004. – 480 p.
  23. Rosenberg K. Ocular complication of uveitis [Text] / K. Rosenberg, W. Feuer, J. Davis // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 2299-2306.
  24. Schewitz-Bowers L.P. Immune mechanisms of intraocular inflammation [Text] / L.P. Schewitz-Bowers, R.W.J. Lee, D.A. Dick // *Expert Review of Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 5, No. 1. – P. 43-58.
  25. Schnarr S. Chlamydia and Borrelia DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study [Text] / S. Schnarr, N. Putschky, M.C. Jendro [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, No. 11. – P. 2679-2685.
  26. Taylan A. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis [Text] / A. Taylan, I. Sari, D.L. Kozaci [et al.] // *Rheumatology International*. – 2012. – Vol. 32, No. 8. – P. 2511-2515.
  27. Tian Z. Regulatory NK cells in autoimmune disease [Text] / Z. Tian, M.E. Gershwin, C. Zhang // *Journal of Autoimmunity*. – 2012. – Vol. 39, No. 3. – P. 206-215.
  28. Yang P. Disturbed expression of Fas/FasL on CD4(+) and CD8(+) T cells in Behcet's disease, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, and idiopathic anterior uveitis [Text] / P. Yang, L. Ji, H. Zhou [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2001. – Vol. 9, No. 3. – P. 185-191.
  29. Yu H.G. The number of CD8<sup>+</sup> T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behçet's uveitis [Text] / H.G. Yu, D.S. Lee, J.M. Seo [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2004. – Vol. 137, No. 2. – P. 437-443.
  30. Zambrano-Zaragoza J.F. Ankylosing spondylitis: from cells to genes [Electronic recourse] / J.F. Zambrano-Zaragoza, J.M. Agraz-Cibrian,

C. González-Reyes [et al.] // International Journal of Inflammation. – 2013. Mode of access: www.dx.doi.org/10.1155/2013/501653

31. Zou W. The expression and significance of T helper cell subsets and regulatory T cells CD<sub>4</sub><sup>+</sup> CD<sub>25</sub><sup>+</sup> in

peripheral blood of patients with human leukocyte antigen B27-positive acute anterior uveitis [Text] / W. Zou, Z. Wu, X. Xiang [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 252, No. 4. – P. 665-672.

Отримано: 20.05.2014

## УВЕИТ И СПОНДИЛОАРТРИТ – ОБЩЕЕ И ОТЛИЧНОЕ В ИММУННОМ ЗВЕНЕ ПАТОГЕНЕЗА

<sup>1</sup>Кондратюк В.Є., <sup>2</sup>Сидорова М.В., <sup>1</sup>Бычкова Н.Г., <sup>1</sup>Бейко Г.В., <sup>1</sup>Бычков О.А.

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup> Киевская областная клиническая больница, Киев, Украина

**Резюме.** Осложнения увеитов, такие как помутнение оптических сред глаза и дистрофические процессы в заднем отрезке глаза, отражаются на остроте и поле зрения пациентов, на способности их работать, водить автомобиль и вообще снижают качество жизни больных. Более половины увеитов, как и спондилоартрит, являются заболеваниями аутоиммунной природы, в основе которых лежит нарушение баланса иммунорегуляторных популяций Т- и В-лимфоцитов и генетическая предрасположенность к болезни с HLA-B27-антигенами. В статье определены основные механизмы нарушений в иммунной системе у больных с спондилоартритами и увеитами и обосновать необходимость исследования параметров иммунной системы при лечении данных пациентов.

Воспалительные заболевания увеального тракта и суставов имеют общие черты иммунопатологического процесса в виде усиления Т-хелперов 1 и 17 типа с продукцией ими провоспалительных цитокинов ИФН-γ и IL-17. Параллельно происходит увеличение популяции NK-клеток (CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>) и уменьшение регуляторных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>). В связи с этим актуальным является исследование влияния глюкокортикоидов, цитостатиков и иммунобиологических препаратов на ключевые типы лимфоцитов с целью определения оптимальной тактики лечения увеитов и спондилоартритов.

Для обобщения картины иммунных нарушений при различных формах сочетания увеитов и спондилоартритов необходимо одновременное определение Т-лимфоцитов, субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов и NK-клеток, а также цитокинов, которые продуцируют данные иммунокомпетентные клетки.

**Выводы.** Определение проявлений аутоиммунного воспаления и цитокинового статуса у больных с разной степенью активности спондилоартрита и увеита, позволит осуществить коррекцию иммунного статуса организма и способствовать скорейшему выздоровлению пациентов.

**Ключевые слова:** увеит, спондилоартрит, патогенез, иммунные субпопуляции.

## UVEITIS AND SPONDYLOARTHRITIS – COMMON AND DIFFERENT LINKS IN IMMUNE PATHOGENESIS

<sup>1</sup>Kondratiuk V.E., <sup>2</sup>Sidorova M.V., <sup>1</sup>Bychkova N.G., <sup>1</sup>Bejko H.V., <sup>1</sup>Bychkov O.A.

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

**Relevance.** Complications of uveitis, such as optical media clouding of the eye and degenerative processes in the posterior segment of the eye significantly affect vision acuity and vision field as well as patient's ability to perform professional duties and drive. It generally reduces quality of the patients' life. More than a half of all diagnosed cases of uveitis and spondyloarthritis represent with autoimmune diseases, which develop due to imbalance of immune-regulating populations of T- and B-lymphocytes and genetic predisposition by the HLA-B27-antigens.

**Aims:** to show basic mechanisms of the disordered immunity in patients with spondyloarthritis and uveitis and ground the necessity to study the immune system characteristics related to the patients' treatment.

**Results.** Inflammatory diseases of the uvea and joints possess common immunopathological characteristics expressed in action intensification of T-helpers (types 1 and 17), with subsequent production of anti-inflammatory cytokines IFN-γ and IL-17. At the same time, increase in population of NK-cells (CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>) and reduction of regulating T cells (CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>) are observed. According to this, particular importance is gained by the study of the effect of glucocorticoids, cytostatics and immunological products onto the key lymphocyte types, used for detecting the best treatment strategies for uveitis and spondylitis.

To summarize the pattern of immune disorders in various combinations of spondyloarthritis and uveitis, simultaneous detection of T-helper subpopulations, regulating T-lymphocytes and NK-cells as well as cytokines, that produce immunocompetent cells, is required.

**Conclusion.** The detection of autoimmune inflammation manifestations and cytokine status in patients with various degrees of spondyloarthritis and uveitis provides for correction of the immune status and promotes for quick recovery of the patients.

**Keywords:** uveitis, spondyloarthritis, pathogenesis, immune subpopulations.