

Е.А. Гармиш, к.м.н., отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Рациональное использование блокаторов фактора некроза опухоли при спондилоартритах: современные возможности

Продолжение. Начало на стр. 47.

Длительность терапии составляла в среднем более 3 лет. Снижение дозы при сохранении достигнутого эффекта проводилось у 25% пациентов в группах этанерцепта и адалимумаба и менее чем у 4% больных в группе инфликсимаба. Таким образом, значительная экономия годового бюджета лечения одного пациента возможна в случае уменьшения дозы биологического агента при сохранении ремиссии заболевания (табл.).

У одного больного АС, получавшего ранее терапию инфликсимабом и адалимумабом, доза этанерцепта составляла 50 мг в неделю на протяжении всего периода лечения. С целью достижения более стабильного эффекта через 4 мес терапии режим дозирования был изменен с 50 мг 1 раз в неделю на 25 мг 2 раза в неделю. У 2 пациентов с АС и хорошим эффектом от предыдущей терапии инфликсимабом частичная ремиссия

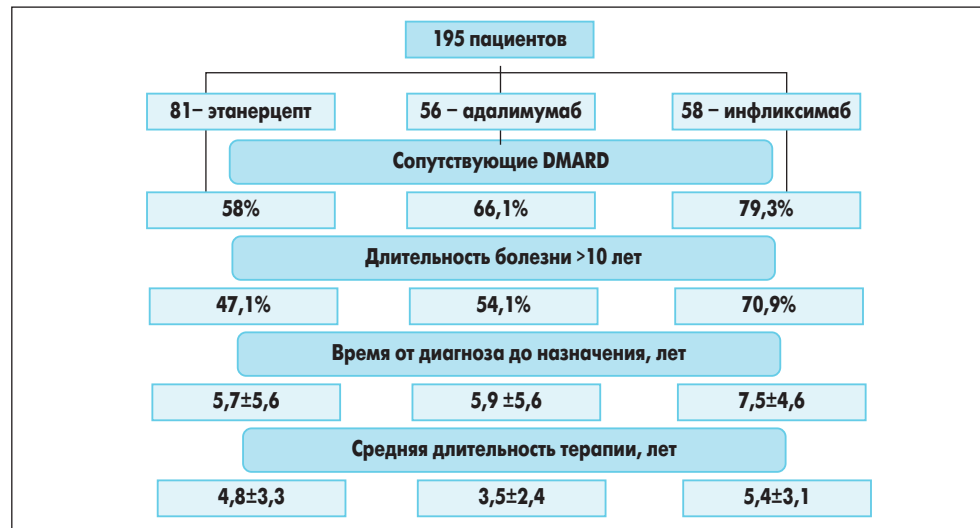


Рис. 3. Демографическая характеристика пациентов при первичном обследовании

	Режим введения	% пац	Доза	Интервалы между введениями
Этанерцепт	инструкция	16	25	2 р. в нед
		56,8	50	1 р. в нед
	↓	12,3	25	6,8±1,96 дней
		14,8	50	10,4±1,44 дней (-1223,3 евро)
Адалимумаб	инструкция	69,6	40	1 р. в 2 нед
		25	40	21,8±3,089 дней (-839,7 евро)
	↑	5,4	40	10,6±3,21 дней
		27,6	3 мг/кг	1 р. в 8 нед
Инфликсимаб	инструкция	27,6	3 мг/кг	1 р. в 8 нед
		3,4	3 мг/кг	9±0,4 нед
	↑	69,0	4 мг/кг	7,8±0,41 нед (+1903,8 евро)

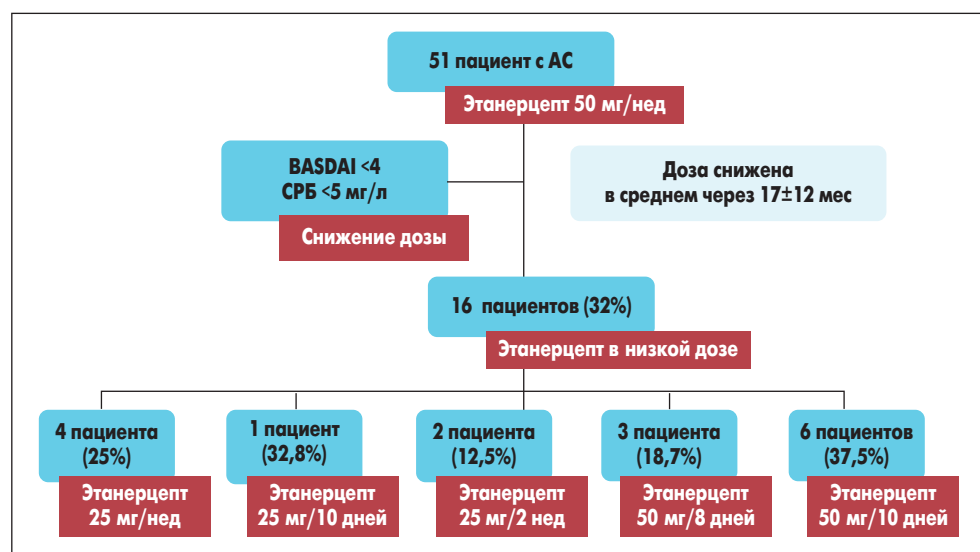


Рис. 4. Эффективность низких доз этанерцепта у пациентов с АС

В 2011 г. опубликованы данные по эффективности низких доз этанерцепта (С. Navarro-Compan et al.). В этом исследовании снижение дозы проводилось лечашим ревматологом при условии низкой активности заболевания, определенной как сочетание индекса BASDAI менее 4 и нормального уровня CRP. Это оказалось возможным у 16 пациентов из 51 (32%) с использованием различных схем снижения дозы (рис. 4). Эффективным было как уменьшение дозы до 25 мг в неделю, так и дальнейшее увеличение интервалов между инъекциями при применении данной дозы.

В настоящее время в нашем центре 6 пациентов с диагнозом SpA (3 – с АС, 3 – с ПсА) получают этанерцепт с максимальной длительностью наблюдения 9 мес.

по ASAS была достигнута при применении этанерцепта в течение 16 нед. У 3 пациентов с ПсА этанерцепт применялся в дозе 50 мг в неделю. На протяжении 16 нед у этих больных купированы аксиальные и суставные проявления.

Индивидуальный подход к назначению биологических агентов является перспективным способом привлечения большего количества пациентов к эффективному и долгосрочному лечению за счет частичного уменьшения стоимости терапии.

Статья напечатана при поддержке
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.
Корпорейшн» в Украине.

WUKENB0314019

О.А. Ошлянская, д.м.н., **Л.І. Омельченко**, д.м.н., профессор.

Сучасні імунологічні

Як було зазначено в наших попередніх повідомленнях, внаслідок зміни загальноприйнятої тактики лікування спостерігається певний патоморфоз ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА). Виявлені маркери несприятливого перебігу захворювання базуються на клініко-імунологічних асоціаціях і дозволяють обрати орієнтовну тактику лікування за клінічним симптомокомплексом (див. ст. в № 1 та 2 за 2014 р.).

Проте протягом останніх років продовжуються численні дослідження, які розширюють уявлення науковців щодо патогенезу ЮРА і є підставою для удосконалення методів його терапії.

Як відомо, в осіб з наявністю певних імунологічних особливостей, які формуються найчастіше у носіїв антигенів A1, A2, A28, B27, B40, DR5 системи HLA, будь-якими антигенними стимулами (біологічними, фізичними, хімічними) з більшою вірогідністю може бути індукований імунокомплексний запальний процес. Його клінічна реалізація відбувається завдяки мікроциркуляторним порушенням та формуванню дисбалансу біологічно активних речовин у тканинах-мішенях із надмірним синтезом простагландинів (ПГ), лейкотрієнів (ЛТ) (рис.).

Провідна сучасна гіпотеза розвитку ЮРА поєднує два основних напрями – клітинний та цитокіновий. Т-клітинна гіпотеза пояснює розвиток захворювання надмірною антигенспецифічною Т-клітинною відповіддю з накопиченням у синовіальній оболонці хворого активованих Т-лімфоцитів-хелперів-індукторів. Такі синовіальні CD4+ Т-клітини продукують прозапальні цитокіни, серед яких найважливіше значення мають певні інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-2 та ІЛ-3, фактор некрозу пухлин (ФНП).

Цитокінова гіпотеза патогенезу ЮРА акцентує увагу на ролі у хронізації та прогресуванні запального процесу при ЮРА цитокінів, які є продуктами макрофагів, синовіоцитів А та фібробластів ушкодженої антигенами синовіальної оболонки (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, макрофагальний та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючі фактори росту). Останні стимулюють синтез ПГ, металопротеїназ, експресію молекул адгезії, сприяють вивільненню компонентів системи комплементу. Крім того, ІЛ-6 індукуює гіперпродукцію гепатоцитами гострофазових білків (С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, α₂-антитрипсину, орозумоїду, церулоплазміну), гемопоез та остеокластогенез. ФНП поряд з посиленням ангіогенезу, прискорює формування панусу, як і ІЛ-1, підвищує експресію молекул адгезії, що є сигналом до активації проліферації та міграції лімфоцитів (Л), нейтрофілів (Н) та моноцитів (М), їх накопичення у вогнищі

запалення. Підвищення рівня сироваткового ФНП зумовлює зростання концентрації його циркулюючих розчинних рецепторів 1 і 2 типів, що скеровано на переривання запального процесу.

Безумовно, в організмі хворої дитини зазначені процеси відбуваються одночасно, причому темпи їх розвитку можуть бути різними, тому в якийсь період часу формується персональний імунологічний статус. Однак наявність певних клінічних особливостей у дітей з ЮРА свідчить, що у пацієнтів з різними його субтипами мають місце певні відмінності в імунофенотипі. Тому вважаємо за доцільне більш детально зупинитися на особливостях порушень у стані імунної системи у хворих на ЮРА залежно від клінічних особливостей перебігу хвороби.

Метою цієї роботи було визначення імунологічних особливостей при різних варіантах перебігу ЮРА на підставі ретроспективного аналізу даних історій хвороб.

Матеріали та методи

Протягом останніх 18 років проведено поглиблене дослідження імунологічних показників у 145 дітей з ЮРА.

Для оцінки стану гуморального імунітету оцінювалися результати визначення у сироватці крові вмісту провідних класів імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та аутоантитіл (антифосфоліпідних (АФЛІП): антикардіоліпінних, антифосфатидилхолінових та антифосфатидилетаноламінових класу

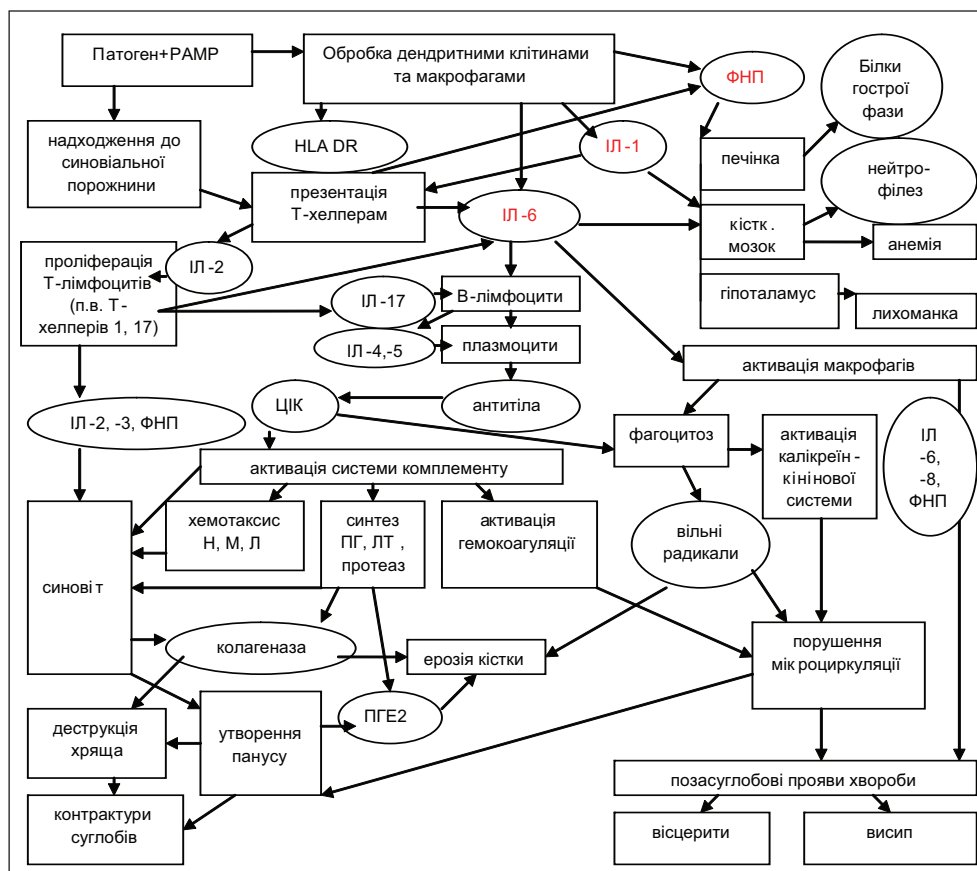


Рис. Узагальнена схема патогенезу ювенільних артритів

Т.А. Людвік, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

особливості ювенільних артритів

IgG (референтні негативні значення менше 10 МО/л); антитіл до нативної та денатурованої дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) (референтні негативні значення менше 1,1 МО/л, антінуклеарні антитіла (АНА) — референтні негативні значення — негативні), які були досліджені за уніфікованими методиками імуноферментного аналізу й імунофлюоресценції. Додатково вивчався вміст антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (ЦЦП), який досліджувався в «Лабораторії доктора Рьодгера» (Німеччина) за уніфікованим імуносорбентним тестом (ELISA) (референтні негативні значення, менші 7 Од/мл).

Для оцінки стану клітинного імунітету проводилося визначення вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів за методом триколірної проточної цитофлуориметрії за допомогою проточного цитометру FAS-Can (США) (Jackson A., 1996) з використанням моноклональних антитіл з визначенням експресії на клітинах периферичної крові кластерів диференціювання — CD45, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD5, CD95, CD56, CD127low, а також експресії провідного маркера апоптозу — CD95 на CD3+ лімфоцитах. За даними проточної цитофлуориметрії оцінювалися й кількісні показники активності моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету.

Для вивчення стану мікрофагоцитозу проводилося дослідження активності та інтенсивності фагоцитозу (спонтанної, індукованої активності та функціонального резерву нейтрофілних гранулоцитів за методикою Patterson-Delfield J. та співавт. (1977) з вираховуванням індексу стимуляції), показників тесту з нитросинім тетразолієм (НСТ-тесту), результати яких порівнювалися з референтними значеннями для даних уніфікованих методів.

Вміст провідних прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1β та ІЛ-6) досліджувався в Українському лікувально-діагностичному центрі за методикою імуноферментного аналізу, вміст розчинних рецепторів ФНП (з молекулярною масою 55 та 75 кД) вимірювався в лабораторії імунології ІПАГ НАМН України.

Для статистичної обробки даних використовували пакет Microsoft Excel з кореляційним аналізом. Нерівномірність розподілу в порівнювальних сукупностях оцінювалася за ступенем дисперсії за допомогою критерію Фішера. Достовірність різниці середніх показників абсолютних і відносних величин параметрів оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Різницю між порівняльними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати

У якості першочергової скринінгової оцінки стану імунної системи пацієнтів з ЮРА в клінічній практиці доцільно використовувати загально-клінічні показники, які побічно відображають її активність: вміст та склад лейкоцитарних популяцій, маркери активності запалення — ШОЕ, гострофазові показники, особливості змін у протеїнограми тощо.

Як було описано в попередніх роботах, у хворих на ЮРА виявлено зміни у загальному аналізі крові, які суттєво не відрізнялися від даних інших авторів і результатів наших досліджень, отриманих раніше. За нашими даними, концентрація гемоглобіну у хворих з I ступенем активності при переважанні уражень суглобів дорівнювала $137,42 \pm 3,37$ г/л, з II ступенем активності — $110,33 \pm 3,59$ г/л, з III — $100 \pm 2,12$ г/л. У хворих на системні варіанти хвороби, відповідно,

за I ступеню активності гемоглобін становив $135,75 \pm 3,02$ г/л, за II — $109,66 \pm 2,11$ г/л, за III — $91,0 \pm 2,45$ г/л. Кількість еритроцитів у пацієнтів з I ступенем активності запального процесу при системному варіанті становила $(4,26 \pm 0,11) \times 10^{12}$ /л, з II — $(3,83 \pm 0,32) \times 10^{12}$ /л, з III — $(3,36 \pm 0,56) \times 10^{12}$ /л, а у дітей, які страждали на ЮРА з переважним ураженням суглобів (з оліго- та поліартритами) — $(3,62 \pm 0,10) \times 10^{12}$ /л, $(3,56 \pm 0,05) \times 10^{12}$ /л, $(3,5 \pm 0,06) \times 10^{12}$ /л відповідно при I, II, III ступенях активності запального процесу, що свідчило про наявність гіпохромної анемії. Її розвитку могло сприяти порушення гемопоетичної функції кісткового мозку, ушкодження ретикулоендотеліальної системи, синтез специфічних антитіл. Тому анемія у хворих на ЮРА розглядалася як прояв системності захворювання. Помірний лейкоцитоз у цілому відповідав ступеню гіперактивності імунної системи. Вміст лейкоцитів у периферичній крові у пацієнтів з I ступенем активності запального процесу при переважному ураженні суглобів (оліго- та поліартрити) становив $(6,11 \pm 0,71) \times 10^9$ /л, з II ступенем активності — $(8,0 \pm 0,91) \times 10^9$ /л, III — $(9,2 \pm 2,45) \times 10^9$ /л. У дітей із системними варіантами перебігу ЮРА він був дещо більший: при I ступені активності хвороби — $(7,74 \pm 0,55) \times 10^9$ /л, при II — $(11,8 \pm 0,71) \times 10^9$ /л, при III — $(14,45 \pm 2,87) \times 10^9$ /л. Подекуди зменшення лейкоцитозу в деяких хворих з високим ступенем активності (до $6-7 \times 10^9$ /л) було зумовлено використанням у складі комплексної терапії більш високих доз цитостатичних засобів. Лейкоцитарна формула крові хворих на ЮРА мала особливості у вигляді нейтрофілозу зі зсувом вліво у 43,3% пацієнтів з олігоартритами, у 74,47% дітей з поліартритами та у 85,71-100% (залежно від ступеня активності захворювання) пацієнтів із системними варіантами перебігу хвороби. Моноцитоз відмічений у 25,8-40,42%, частіше при системних варіантах ЮРА. Привертало увагу те, що в обстежених дітей з високим

з гіпер- α_1 -, гіпер- α_2 -, гіпер- γ -глобулінемією, вираженість яких залежала від ступеня активності хвороби та значно не відрізнялась у хворих на різні варіанти ЮРА з однаковим ступенем активності (табл. 1).

Тенденція до зменшення вмісту білка у сироватці крові дітей з III ступенем активності запального процесу могла бути спричинена розвитком печінково-клітинної недостатності з порушенням білково-синтетичної функції печінки на тлі персистуючої активації прозапальними цитокінами. Підвищення рівня α_1 - та α_2 -глобулінів залежало від терміну початку загострення або маніфестації хвороби та відображало індивідуальні можливості антипротейолітичних систем організму хворої дитини.

Важливе значення для оцінки ступеня запального процесу також мало визначення в сироватці крові гострофазових білків — фібриногену, СРБ та речовин — продуктів деградації сполучної тканини — сіалових кислот. Вміст у сироватці крові сіалових кислот у хворих з I ступенем активності патологічного процесу становив $212,5 \pm 4,12$ од., що відповідало майже нормальним значенням, при II ступені активності запального процесу — $280,0 \pm 7,99$ од., при III ступені активності він дорівнював вже $400,0 \pm 50,1$ од. Підвищення концентрації СРБ при напівкількісному дослідженні (від 1 до 4 балів) у крові мало місце вже при мінімальній активності ЮРА навіть при переважній суглобових варіантах (оліго- та поліартритах) та становило $0,33 \pm 0,1$, при II ступені активності — $0,68 \pm 0,22$, при III — $1,0 \pm 0,08$, у хворих на системні варіанти ЮРА цей показник становив $1,33 \pm 0,33$, $1,38 \pm 0,15$, $1,66 \pm 0,23$ відповідно у дітей з I, II, III ступенем активності. Оскільки СРБ синтезується гепатоцитами після їх стимуляції макрофагальним ІЛ-1, зростання його вмісту побічно свідчить про персистенцію активації макрофагів.

Таблиця 1. Показники протеїнограми у хворих на ЮРА і у здорових дітей, $M \pm m$

Показники протеїнограми	Група хворих дітей з відповідною активністю хвороби			Здорові діти
	I ступінь	II ступінь	III ступінь	
Загальний білок, г/л	83,71 ± 1,29*	81,5 ± 1,24	77,57 ± 0,34	75,02 ± 2,8
Альбумін, %	50,25 ± 1,38*	47,4 ± 0,89	42,4 ± 2,25*	59,52 ± 0,33
α_1 -глобулін, %	7,0 ± 0,68*	10,7 ± 0,34	11,0 ± 0,60*	4,6 ± 0,14
α_2 -глобулін, %	11,01 ± 0,43*	11,58 ± 0,13	12,40 ± 0,55*	7,94 ± 0,15
γ -глобулін, %	17,86 ± 0,33	20,21 ± 0,57	28,3 ± 1,28*	15,6 ± 0,3

* Різниця вірогідна при порівнянні з показником у групі здорових дітей.

ступенем активності запального процесу виразність моноцитозу зменшувалася, що свідчило про зниження макрофагальної активності або міграцію клітин моноцитарного походження до уражених тканин. Гіпертромбоцитоз до $496 \pm 36 \times 10^9$ /л спостерігався тільки у дітей з високою активністю хвороби незалежно від субтипу ЮРА.

Прискорення ШОЕ, яке могло бути зумовлене зниженням кількості еритроцитів чи збільшенням концентрації великих молекулярних сполук у сироватці крові, поставало одним з найвірогідніших показників активності запального процесу. Цей показник збільшувався пропорційно активності захворювання — від $6,14 \pm 5,5$ мм/год у хворих з мінімальною активністю олігоартритів до $54,1 \pm 4,24$ мм/год при високій активності системних варіантів ЮРА.

Однією з типових рис змін біохімічних показників у хворих на ЮРА, які знаходилися під нашим наглядом, були гіперпротеїнемія (більше 80 г/л), диспротеїнемія

Серед групи пацієнтів з верифікованими спонділоартритами лише 12 дітей були HLA B27-позитивними.

Із безпосередніх показників оцінки імунного статусу для визначення стану гуморального імунітету найбільш доступним залишається визначення провідних класів імуноглобулінів (γ -глобулінів) у сироватці крові.

Необхідно відзначити, що збільшення рівня імуноглобулінів у хворих на ЮРА відбувається переважно за рахунок класів А та G, більшою мірою — при розповсюдженному ураженні та більшому ступені активності захворювання. У сироватці крові дітей з III ступенем активності поліартритів при ЮРА вміст IgA становив $3,4 \pm 0,14$ г/л, IgM — $1,37 \pm 0,04$ г/л, IgG — $15,4 \pm 0,61$ г/л. У пацієнтів з мінімальною та середньою активністю ЮРА їх рівень суттєво не відрізнявся від межі фізіологічних значень. У хворих із системними варіантами хвороби з мінімальною її активністю вміст основних класів імуноглобулінів



О.А. Ошлянська

у сироватці крові також вірогідно не відрізнявся від нормальних вікових значень, але вже при II ступені активності запального процесу спостерігалася їх помірна збільшення у сироватці крові: IgA — $2,44 \pm 0,28$ г/л, IgG — $15,0 \pm 1,08$ г/л, а при III ступені активності рівень IgA дорівнював $2,8 \pm 0,28$ г/л, IgG сягав $16,48 \pm 0,3$ г/л.

Спостережене нами підвищення вмісту антистрептолізінів-О також відповідало активності патологічного процесу. Їх вміст становив у хворих з I ступенем активності $228,75 \pm 8,5$ од., при II — $312,5 \pm 60,9$ од., при III — $471 \pm 15,17$ од., що поряд з гіперімуноглобулінемією свідчило про неспецифічну поліклональну активацію В-лімфоцитів у хворих на ЮРА.

Проте найбільш небезпечними для організму хворої дитини серед усіх синтезованих активованими В-лімфоцитами імуноглобулінів є аутоантитіла.

Загалом вони були виявлені в периферичній крові у 60,1% хворих на ЮРА. Якщо при I ступені активності різні типи аутоантитіл знаходили в крові 6,5% пацієнтів, то при II — у 20,3%, при III — у 73,2% випадків.

Серед них найбільш часто виявленими є АНА, які в помірних титрах (1:80-1:320) циркулювали у 9,57% пацієнтів з ЮРА з середньою та високою активністю запального процесу. Лише в одному випадку у дітей з циркулюючою АНА відмічена наявність уражень внутрішніх органів, у інших мав місце активний період оліго-артрикулярного варіанту захворювання, у випадках якого виявлення АНА мало діагностично-вирішальне значення.

У хворих на ЮРА в 12,31% випадків знаходили антитіла до денатурованої ДНК. В усіх спостереженнях у хворих на ЮРА за наявності анти-ДНК-антитіл мало місце вісцеральні ураження.

Виявлення в чверті обстежених нами дітей антитіл проти фосфоліпідів людини викликало особливий інтерес, оскільки низькоафінні неспецифічні антикардіоліпінові антитіла не лише здатні ініціювати гемокоагуляційні процеси, а й мають властивості безпосередньо посилювати В-клітинну активацію.

Отримані результати відповідали даним інших дослідників, які вивчали їх вміст у хворих на ревматоїдний артрит та інші хронічні артрити. При ЮРА з циркуляцією АФЛАТ відмічена серонегативність за ревматоїдним фактором, на відміну від випадків з циркуляцією анти-ДНК-антитіл та АНА, невисока активність хвороби, також у більшості (60%) випадків — системний варіант хвороби. Майже в усіх пацієнтів з наявністю АФЛАТ при ЮРА виявлені антикардіоліпінові антитіла. Усі ці пацієнти були чоловічої статі, їх можна було розподілити на дві групи — з наявністю системних проявів та ревматоїдного васкуліту або з наявністю поліартриту з дистрофічними ураженнями шкіри, переважанням проліферативних процесів у суглобах. У 2/3 пацієнтів другої групи виявлено утворення стійких контрактур, у половини —

Продовження на стор. 50.

О.А. Ошляньська, д.м.н., Л.І. Омельченко, д.м.н., професор, Т.А. Людвік, к.м.н.,
ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Сучасні імунологічні особливості ювенільних артритів

Продовження. Початок на стор. 49.

HLA B27-антиген, а в катамнезі — ознаки уражень хребта та кризових сполучень.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що у хворих на ЮРА в середньому вміст анти-ЦЦП-антитіл був вірогідно вищий (37,036±9,35 Од/мл) за референтні значення (менше 7 Од/мл). Спостерігалися певні гендерні відмінності — так у дівчаток з ЮРА вміст антитіл до ЦЦП становив 44,034±11,103 Од/мл, тоді як у хлопчиків — 3,355±0,502 Од/мл. Проведений аналіз вмісту анти-ЦЦП-антитіл залежно від форми захворювання показав, що в жодному випадку з наявністю вісцеральних уражень не відмічено виявлення їх діагностично значущих титрів.

Серед серопозитивних за анти-ЦЦП-антитілами випадків також можна було виділити дві підгрупи пацієнтів. Так, у 14,28% хворих на ЮРА — дітей 3-5 років з АНА-позитивним олігоартритом — уміст анти-ЦЦП-антитіл був несуттєво вищий за межі норми (7,28-8,02 Од/мл). До другої категорії пацієнтів, у якої значення цього показника було підвищеним суттєво — до 66-340 Од/мл, належали хворі на ЮРА переважно жіночої статі віком 14-17 років, які страждали на серопозитивний за ревматоїдним чинником поліартрит з підгострим перебігом, наявністю ураження суглобів кисті, високим ступенем активності хвороби за клінічними та лабораторними ознаками (ШОЕ 50-70 мм/год). Виходячи з цього, визначення антитіл до ЦЦП є інформативним щодо диференційної діагностики ЮРА за варіантом перебігу.

Проведений кореляційний аналіз свідчив, що при ЮРА взаємозв'язок між вмістом анти-ЦЦП-антитіл та активністю захворювання не був тісний (ранговий коефіцієнт кореляції: $r=+0,49$), аналогічно — між вмістом анти-ЦЦП-антитіл і віком хворого ($r=+0,45$).

Частота виявлення анти-ЦЦП-антитіл у цілому відповідала даним інших досліджень у дорослих з ревматоїдним артритом, проте нами не спостережено вірогідної асоціації між вмістом анти-ЦЦП-антитіл і ступенем деструктивних змін у суглобах за рентгенологічною стадією хвороби, наявністю вісцеральних уражень і тривалістю хвороби, які відмічені попередніми дослідниками.

Серед серонегативних за анти-ЦЦП-антитілами пацієнтів середній вік хворих був менший, ніж у позитивних, і дорівнював 7,9±1,98 року. Лише в одному випадку серед них відмічена серопозитивність за ревматоїдним чинником, у 11,76% водночас виявлені АНА, в 5,88% — діагностично значущі титри антитіл до денатурованої ДНК, лише в одного пацієнта цієї групи визначена HLA B27-позитивність.

Оскільки, за нашими спостереженнями, в дитячому віці більшість дітей з ЮРА серонегативні і за ревматоїдним фактором, і за анти-ЦЦП, це не узгоджується з висновками окремих авторів про достатність визначення їх комбінації для ранньої діагностики ЮРА.

Вищезазначені дані про різномірність групи хворих на ЮРА за серологічними показниками свідчать про неоднорідність патогенетичних механізмів, що сприяють розвитку хвороби.

Для оцінки вираженості порушень імунологічної регуляції у хворих на ЮРА ретроспективно проаналізовані показники клітинного імунітету (табл. 2) залежно від варіанту перебігу хвороби. Під час порівняння вмісту імунокомпетентних

клітин з маркерами активації (експресією рецепторів регуляторних цитокинів), враховуючи неоднорідність та незначну кількість групи обстежених (загалом 52 пацієнти), для визначення вірогідності даних був оцінений ступінь дисперсії за критерієм Фішера.

Отримані результати свідчать, що у дітей, хворих на ЮРА, спостерігалось підвищення відносного вмісту різних популяцій лімфоцитів периферичної крові. Спостережені відмінності у співвідношенні основних субпопуляцій лімфоцитів залежали від варіанту перебігу хвороби. Так, у дітей із системними варіантами характерним був лейкоцитоз зі значною активацією В-лімфоцитарної ланки імунної системи, моноцитоз, максимальне зменшення вмісту природних кілерів. Зростання CD3-позитивних клітин у периферичній крові цих хворих більшою мірою відбувалося за рахунок фракції недиференційованих Т-лімфоцитів.

Навпаки, у хворих на поліартрикулярні варіанти ЮРА відмічена тенденція до збільшення Т-лімфоцитарної фракції внаслідок збільшення частки диференційованих Т-хелперних клітин.

У пацієнтів з олігоартритами та ювенільними спондилоартропатіями суттєвих відмінностей від показників здорових дітей не відмічено.

Аналіз показників стану клітинного імунітету показав їх пряму залежність від ступеня активності запального процесу.

Так, якщо вміст CD3+CD8-позитивної субпопуляції у хворих на ЮРА з I та II ступенем активності запального процесу в середньому незначно відрізнявся від аналогічних показників у здорових дітей, то у хворих з високою активністю хвороби спостерігалось суттєве зниження відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів-супресорів. Внаслідок чого показник імунорегуляторного індексу (CD3+CD4+/CD3+CD8+-співвідношення) був максимально пропорційним активності запального процесу: при I ступені активності він дорівнював 1,9±0,27, при II — 2,33±0,20, при III — 2,48±0,24.

Зниження вмісту природних кілерів спостерігалось тільки у пацієнтів з системним варіантом ЮРА з середньою та високою активністю захворювання. Абсолютна кількість їх становила при II ступені активності хвороби 186,1±0,24 клітини в мкл та 115,0±11,61 клітини в мкл при III ступені активності.

За даними наших попередніх досліджень, найбільш несприятливим щодо перебігу захворювання, було збільшення відносного вмісту CD3+CD25hiCD127low-лімфоцитів. Проведені в останні роки (2010-2012) деякими авторами дослідження ступеня експресії CD127low на Т-лімфоцитах у хворих на ЮРА виявили односпрямовані зміни, що дозволяє зробити висновок про можливість практичного використання оцінки вмісту цієї субпопуляції лімфоцитів у якості маркера активності аутоімунного запалення. Аналіз результатів обчислення співвідношення $CD4+CD25hiCD127low/[CD3+CD56+]+(CD3+CD56+)]$ -клітин свідчив, що зростання частки CD127low серед активованих Т-лімфоцитів може опосередковано (можливо, зв'язуючи IL-7) зумовлювати спостережене в них зменшення

кількості загальної популяції кілерних клітин (CD56+) і є прогностично негативним.

Аналіз отриманих результатів показав, що зниження вмісту активованих В-лімфоцитів у дітей з ЮРА також більш виражене при високій активності аутоімунного запального процесу. Отримані дані в цілому збігаються з результатами попередніх експериментальних та поодиноких клінічних досліджень з цього напрямку у дітей з ревматичними захворюваннями. Мала кількість CD19+CD5+-клітин у пацієнтів пояснює більш вірогідний розвиток інфекційного синдрому на тлі цитостатичної терапії у зв'язку з недостатнім синтезом захисних антитіл, високо-специфічних по відношенню до інфекційних антигенів.

Цитолітичні Т-лімфоцити (CD3+CD16+) дорівнювали при ЮРА 114,42±36,9 (4,93±1,36% від Т-лімфоцитів), тоді як активовані Т-лімфоцити з маркерами апоптозу (CD3+CD95+) — 881,71±90,53 (37,27±3,02% від Т-лімфоцитів), що побічно свідчило про активацію процесів програмованої клітинної загибелі імунокомпетентних клітин при аутоімунному запаленні.

Як відомо, саме рестриковані за HLA II класу Т-лімфоцити фізіологічно виконують специфічну клональну делецію з видаленням з кровоплину аутореактивних клонів лімфоцитів з маркерами апоптозу, а кілерні клітини і макрофаги здійснюють неспецифічну делецію з видаленням ушкоджених клітин. Тому відмічена тенденція до збільшення абсолютного вмісту моноцитів та цитотоксичних (CD8+) Т-лімфоцитів у хворих на ЮРА також могла побічно свідчити про активацію таких елімінаційних процесів.

Вірогідне ($p<0,05$) збільшення відносної кількості активованих CD3+HLA-DR+-лімфоцитів (до 20,69±5,6%) у хворих за відсутності активності запального процесу порівняно з цим показником у дітей у періоді загострення (9,20±1,50%) свідчило про можливу роль цих клітин у пригніченні аутоімунних процесів.

У 19% випадків спостерігалася поява в циркуляції незрілих форм Т-лімфоцитів (CD3+CD4-CD8-), частка яких становила в середньому 18,1±2,1 проти 13,2±6,1% у здорових, що вважається пов'язаним з антиапоптотичною дією IL-12 макрофагального походження та поряд з підвищенням вмісту моноцитів віддзеркалює загальну гіперактивізацію макрофагів, яка притаманна аутоімунній патології.

Тільки у дітей з III ступенем активності запального процесу збільшувалася загальна кількість В-лімфоцитів у периферичній крові, що свідчило про ефективність компенсаційного пригнічуючого ефекту CD3+CD8+-лімфоцитів на утворення клітин В-клонів, тоді як їх функціональна антитілосинтезуюча активність регулювалася субпопуляцією CD3+CD4-позитивних лімфоцитів.

Виявлена тенденція до кореляції між вмістом В-лімфоцитів й імунорегуляторним індексом та між вмістом В-лімфоцитів і ступенем гіперімунноглобулінемії та концентрацією ЦІК ($r=+0,51$ і $r=+0,53$ відповідно).

Проведені дослідження підтвердили наявність підвищеного рівня концентрації ЦІК у крові хворих на ЮРА у 59,23% обстежених дітей. Рівень концентрації ЦІК у крові залежав від форми ЮРА та активності хвороби. Так, у хворих на оліго- та поліартрити при мінімальній активності захворювання він становив 0,045±0,022 г/л (референтні значення до 0,025 г/л), при середній — 0,056±0,053 г/л, при високій — 0,064±0,018 г/л. У пацієнтів з системними варіантами ЮРА при I ступені активності запального процесу концентрація ЦІК становила 0,049±0,016 г/л, при II — 0,087±0,008 г/л, при III — 0,089±0,043 г/л. Потрібно відзначити зниження маси ЦІК менше ніж 2000 кДа,

Таблиця 2. Відносний вміст лімфоцитів та окремих лімфоцитарних субпопуляцій у периферичній крові хворих на ювенільні артрити й у здорових дітей, абс. ч. в мкл (%)					
Показник	Значення показника в групах порівняння, M±m				
	Здорові діти n=25	хворі на ЮРА			
		Системний варіант n=19	Поліартрикулярний варіант n=36	Олігоартрикулярний варіант n=76	Ювенільні спондилоартропатії n=14
Лейкоцити	6442±1125	(17288±4549)*	8083±2826	7115±1042	5013±987
Моноцити	293±93 (5,0±0,96)	(1576±161)* (8,1±0,7)	423±108 (6±1)	361±98,6 (5±2,3)	274±23 (5±0,1)
Лімфоцити	3096±456 (38±7,04)	3987±1329 (35,1±8,8)	3814±868 (47,2±6,1)	4837±649 (67,9±6,59)	1938±234 (39±5,1)
Т-лімфоцити (CD3+)	2031±527 (67±3,4)	2966±926 (49,8±7,1)*	2638±663 (70±8,1)	3337±402 (71±4,7)	1478±658 (76±9,8)
Т-хелпери (CD3+CD4+)	1185±321 (39±3,2)	1829±160 (38,1±7,6)	1787±458 (67,7±5)*	1527±172 (35±4,3)	826±123 (43±2,3)
		1237±376 (40±4,07)			
Цитолітичні Т-лімфоцити (CD3+CD56+)	57±23,9 (4±2,1)	112±68,9 (5±2,66)			
Активовані Т-хелпери (CD3+CD4+CD25+)	699±18 (23±3,51)	1113±18,5 (36±5,8)			
Регуляторні Т-лімфоцити (CD3+ CD25hiCD127low)	202±5,1 (8±0,23)	320±85 (10,0±2,1)**			
Цитотоксичні Т-лімфоцити (CD3+ CD8+)	708±245 (23±4,2)	1080±433 (27,6±3,96)	947±278 (28±5,1)	1513±273 (28±6,3)	648±243 (31±5,7)
		915±304 (29±4,05)			
		2,4±0,6	2,0±0,5	1,0±0,7	1,1±0,2
		1,7±0,4			
В-лімфоцити (CD3-CD19+)	492±24 (13,1±1,31)	927±74* (20,7±8,1)*	813±85 (17±3,1)	963±122 (16±3,05)	420±49 (11±3,2)
		566±162 (15±8,5)			
Активовані В-лімфоцити (CD3- CD19+CD5+)	350,3±23,8 (70,1±4,1)	23,3±1,9* (10,7±0,5)**			
Природні кілери (CD3-CD56+)	624±98 (12±13,2)	252±164 (7,0±3,2)	354±183 (14±6,2)	363±92 (13±3,5)	438±87 (13±4,1)
		336±103 (12±4,7)			
CD8+NK-клітини	265±98 (58±13,2)	204±82,4 (59±8,2)			

* Різниця результатів вірогідна порівняно з показником у групі здорових дітей ($p<0,05$).

** Різниця результатів вірогідна порівняно з показником у групі здорових дітей (за оцінкою t-критерію Стюдента — $p<0,1$, $F=21,1$ $p<0,05$).

у хворих із середньою та високою активністю процесу.

Зростання вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих на ЮРА побічно свідчить про недостатню їх елімінацію, яка виконується в організмі завдяки процесам фагоцитозу.

Крім клітин макрофагального походження, фагоцитарні властивості притаманні нейтрофілічним гранулоцитам, що відіграють важливу роль у деструктивних і репаративних процесах під час запалення. У середньому, активність фагоцитозу у хворих на ЮРА істотно не підвищувалася — до 49,3±8,3% проти їх значення у здорових — 44,7±7,9%, також незначно зростала його інтенсивність — до 7,2±0,8 проти 5,08±0,7 од у здорових дітей.

Більшою мірою зростав показник спонтанного — до 15,7±0,8% при високій активності хвороби (7,9±0,9% у здорових) — та індукованого НСТ-тесту — при II-III ступені активності запального процесу він сягав 26,0±1,3% (у здорових — 15,6±1,1%). Отримані дані свідчили про зниження функціонального резерву нейтрофілів у середньому при II-III ступені активності ЮРА до 5,3±2,3% (проти 7,7±1,2% у здорових дітей). Таким чином, проведений аналіз вказує на незавершеність фагоцитозу на тлі початково високої активності нейтрофілів, яке притаманно хронічному запальному процесу. Суттєвих відмінностей при оцінці показників фагоцитозу у хворих з різними субтипами ЮРА не відмічено.

Міжклітинна взаємодія опосередковується цитокінами, серед яких, як було зазначено вище, у патогенезі ЮРА можна виділити найбільш суттєву роль у IL-1, IL-6 та ФНП. Їх вміст у сироватці крові у хворих на ЮРА підтвердив наявність певних зсувів у їх співвідношенні, описану попередніми дослідниками (табл. 3).

Таблиця 3. Вміст окремих прозапальних цитокінів та їх розчинних рецепторів у хворих на різні варіанти ювенільних артритів і у здорових дітей, пг/мл						
IL	Здорові діти (n=19)	Вміст IL у відповідній підгрупі хворих на ювенільні артрити				
		ЮРА системний варіант (n=16)	ЮРА поліартрит (n=17)	ЮРА олігоартрит (n=14)	Ювенільні HLA B27-позитивні спондилоартропатії (з ентезитами) (n=11)	Усі (n=54)
ФНП	3,1± 0,9	2,3± 0,19	16,3± 3,7*	3,1± 0,2	1,2±0,3	4,47±2,5
Розчинний рецептор ФНП p55	0,79±0,02	0,99±0,3	1,84±0,1*	0,76±0,05	0,77±0,02	1,09±0,2
Розчинний рецептор ФНП p75	1,65±0,03	3,2± 0,32*	3,1± 0,033*	2,1± 0,09	2,1± 0,09	2,62±0,19*
IL-1	5,4± 1,7	7,2± 0,21	7,4± 0,24	7,9± 0,5	0,65±0,2	5,53±0,37
IL-6	0,9± 0,5	24,4± 4,7*	2,3± 0,25	1± 0,1	1,4±0,9	14,02±2,8*

* Різниця вірогідна порівняно з групою здорових дітей.

З таблиці видно, що вміст провідних прозапальних цитокінів відрізняється залежно від варіанту перебігу запального процесу.

Так, у хворих на системний варіант має місце суттєве переважання вмісту IL-6, у пацієнтів з поліартикулярним ЮРА — ФНП.

Причому, якщо у хворих з I ступенем активності поліартикулярної форми ЮРА вміст ФНП становив 7,55±1,16 пг/мл, то при II-III — 26,31 пг/мл. Зростання вмісту ФНП у сироватці крові хворих на ЮРА супроводжувалося підвищенням концентрації його розчинних рецепторів, перш за все p55, що відмічено переважно також при поліартикулярному варіанті ЮРА. Проте суттєва відмінність вмісту p75 ФНП залежно від варіанту перебігу захворювання не відмічена.

У значної кількості хворих на ЮРА підвищення вмісту в сироватці крові ФНП (що має властивості активувати макрофаги) спостерігається водночас з моноцитозом. Виявлено кореляційні зв'язки між вмістом ФНП та Т-лімфоцитів хелперів ($r=+0,78$), ступенем моноцитозу та вмістом IL-6 ($r=+0,64$).

Вміст провідного монокіну — IL-1 — у сироватці крові хворих на ЮРА також підвищувався пропорційно активності запального процесу і у пацієнтів з високою активністю сягав 22,5±3,1 пг/мл при системному варіанті перебігу та 21,2±7,3 пг/мл при поліартикулярній формі. Четверо пацієнтів із системним варіантом, у яких відмічено більше зростання вмісту IL-1 проти IL-6, мали певні клінічні особливості перебігу хвороби: переважання ексудативних змін у суглобах, що супроводжувалося ураженням внутрішніх органів (серця, печінки) без висипки на шкірі та лімфопроліферативного синдрому.

Виявлено нещільний кореляційний зв'язок між вмістом ФНП у крові хворих на ЮРА та відносним вмістом активованих CD25+-Т-хелперів ($r=+0,66$). Оскільки IL-1 сприяє активації Т-лімфоцитів, які здатні до синтезу ФНП, це замикає хибне коло аутоімунного запалення при ЮРА.

Вміст IL-6 у сироватці крові корелював з абсолютною та відносною кількістю В-лімфоцитів в обстежених пацієнтів ($r=+0,62$ та $r=+0,78$ відповідно). Крім того, у пацієнтів з системним варіантом ЮРА відмічені кореляційні зв'язки між рівнем IL-6 та абсолютним вмістом CD3-CD19+CD5+-клітин ($r=-0,81$) й абсолютним моноцитозом ($r=+0,79$).

Взагалі ступінь виразності активації макрофагальної ланки імунітету визначав загально-клінічні риси активності захворювання — інтоксикаційний та гіпертермічний синдроми, які різною мірою спостерігалися у хворих на ЮРА, проте більшою мірою були виражені при системних варіантах у хворих з максимальним підвищенням рівня IL-6 у сироватці крові. Результати проведених нами ретроспективних досліджень свідчили, що клінічні прояви синдрому гіперактивації макрофагів

Таблиця 4. Біологічні препарати, їх мішені й наявність клінічних випробувань та реєстрації при ЮРА (за Нікішиною І.П., 2013, з доповненням)								
Мішень	Препарат	Реєстрація у дітей с ЮРА (вік)				Рандомізовані клінічні дослідження		Клінічний досвід
		Україна	Російська Федерація	США	Західна Європа	€	відкрита фаза триває	
ФНП	інфліксимаб	з 6 р. (реєструється)	-	-	-	+	+	+ В, С, D
	адаліумаб	з 4 р.	з 4 р.	з 2 р.	з 2 р.	+	+(з 6 років)	+ В, С, D
	етанарцепт	з 2 р. (реєструється)	з 4 р.	з 2 р.	з 2 р.	+	+(з 8 років)	+ А, В, С, D
	голіумаб	-	-	-	-	+		
IL-1	цетоліумаб	-	-	-	з 13 р.	+		
	анакіра	-	-	-	-	+	-	+ В, С, D
	канакіумаб	-	з 2 р.	з 2 р.	-	+		+ D
IL-6	рилонацепт	-	-	-	-	+	-	-
	тоциліумаб	з 2 р.	з 2 р.	з 2 р.	з 2 р.	+	+	+ В, С, D
Т-лімфоцити	абатацепт	-	з 6 р.	з 6 р.	з 6 р.	+	+(з 5 років)	+ С, D
В-лімфоцити	ритуксимаб	-	-	-	-	-	-	+ С, D

Водночас у світі продовжуються дослідження ефективності використання багатьох засобів біологічної дії при ЮРА у дітей та аналіз існуючого клінічного досвіду.

У 2011 р. рекомендації Американської ревматологічної колегії доповнені схемами лікування ювенільних ідіопатичних артритів препаратами-антагоністами IL-1 та IL-6. Для цього було конкретизовано поняття системних проявів (лихоманка, короткочасний висип, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія та/чи серозити). Диференційовані схеми передбачають різну тактику при трьох варіантах системних проявів (1-й — з наявністю синовітів, 2-й — з наявністю виразних системних проявів артриту за відсутності синовітів та 3-й — з синдромом гіперактивації макрофагів).

У нашій країні в останні роки проводиться активна робота щодо широкого впровадження біологічних препаратів, скерованих на терапію ювенільних артритів, у клінічну практику. Згідно з анотаціями медичних засобів, які зареєстровані в Україні, показанням до призначення тоциліумабу є системний варіант ювенільного артриту, адаліумабу та етанарцепту — поліартритичний варіант ювенільного артриту, ювенільний спондилоартрит та псоріатичний артрит. Це певною мірою суперечить Національному протоколу, у якому хворим на системний артрит рекомендується рівнозначний вибір призначення адаліумабу та тоциліумабу у випадках з недостатньою ефективністю попередньої системної глюкокортикоїдної терапії, та існуючим рекомендаціям щодо ведення ентезит-артритів. Інгібітори IL-1 у ньому не зазначені.

Враховуючи, що у багатьох випадках серед обстежених нами пацієнтів з системним варіантом перебігу ЮРА спостерігається суттєве зростання абсолютного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові, а в групі пацієнтів з поліартикулярним варіантом відмічене підвищення кількості Т-лімфоцитів при відсутності значних зсувів вмісту ФНП, потребує подальшого обговорення можливості використання у цих груп хворих ритуксимабу або абатацепту.

Водночас у світі продовжуються дослідження ефективності інфліксимабу та абатацепту при ЮРА, вивчаються нові засоби — інгібітори інтерлейкіну-17 (бродалумаб, іксеризумаб, секукінумаб), GMCSF-рецептору (маврилиумаб), блокатори рецептору IL-23 (CD48) на Т-лімфоцитах (устекінумаб).

Основною метою удосконалення лікування ювенільних артритів в наш час залишається пошук можливостей персоналіфікації терапії.

На нашу думку, найбільш доцільним з цією метою є проведення поглибленого імунологічного дослідження кожній

дитини та вибір індивідуальної тактики лікування з урахуванням механізмів імунотропної дії всіх призначених дитині лікувальних засобів, включаючи імуносупресивні препарати, глюкокортикоїди та біологічні препарати.

Висновки

Узагальнюючи аналіз клінічних особливостей проявів та перебігу ЮРА в обстежених нами хворих, потрібно зазначити, що провідними у клінічній картині захворювання були суглобовий та інтоксикаційний синдроми, що відповідали певним імунопатологічним зсувам: персистуючій циркуляції аутоантитіл, зростанню вмісту ЦІК, активованих Т-лімфоцитів, що опосередковується зростанням вмісту прозапальних цитокінів. Отримані дані свідчать про більш суттєву роль зсувів у співвідношеннях субпопуляцій лімфоцитів, ніж оцінки їх абсолютного вмісту.

У хворих на ЮРА описані зсуви імунної відповіді відрізняються залежно від варіанту перебігу хвороби. Для системного варіанту найбільш притаманним є виявлення лейкоцитозу, моноцитозу, зростання абсолютної кількості В-лімфоцитів, вмісту імуноглобулінів, ЦІК, IL-6, найбільш часто виявляються антифосфоліпідні та анти-ДНК-антитіла.

У дітей з поліартикулярним варіантом перебігу хвороби переважно спостерігається лімфоцитоз за рахунок активації Т-хелперної імунної відповіді, підвищується вміст у крові ФНП, частіше виявляються серопозитивність за ревматоїдним фактором та антитіла до ЦПП.

При олігоартрикулярному артриті суттєвих імунологічних порушень не відмічено, найчастіше реєструється виявлення АНА.

Оцінка імунологічних показників периферичної крові у хворих на спондилоартропатії також малоінформативна. Тому потребує подальшого деталізованого вивчення імунологічний статус у цілому та цитокиновий профіль у хворих на артрити з ентезитами, особливо за відсутності інструментально доведених уражень хребта та крижових сполучень, проведення широкого кола серологічних досліджень у них для виключення інших причин артропатій.

У разі вирішення питання щодо призначення засобів біологічної дії хворим на ЮРА достатньо враховувати клінічний варіант перебігу хвороби (препаратом вибору для поліартикулярного варіанту ЮРА є адаліумаб, для системного — тоциліумаб) та індивідуальні особливості імунного статусу. Потребує подальшого обговорення доцільність призначення засобів біологічної дії дітям із ранніми ентезит-артритами.

Список літератури знаходиться в редакції. 3