

С.О. Коваленко
Т.І. Гавриленко
Н.О. Рижкова
Л.В. Якушко

ДУ «Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України», Київ

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

Ключові слова: акілозивний
спондилоартрит, вроджений
імунітет, набутий імунітет,
толл-подібні рецептори.

Анкілозивний спондилоартрит (АС) — хронічне ревматичне запальне захворювання — належить до групи серонегативних спондилоартритів, що мають спільні клінічні, серологічні, генетичні риси та призводять до порушення мобільності хребта з подальшим розвитком його анкілозу. Значну роль у патогенезі АС відіграють імунні клітини як вродженого (нейтрофіли, моноцити/макрофаги, дендритні клітини), так і набутого імунітету (Т- і В-лімфоцити). Імунокомпетентні клітини входять до складу синовії та постійно підтримують запалення, захоплюючи оточуючі тканини, що призводить до пошкодження суглобів. Результатом активації імунокомпетентних клітин є секреція прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- α . Прозапальні цитокіни стимулюють синовіальні фібробласти й інші клітини до секреції судинного ендотеліального фактора росту.

ВСТУП

Мета проведеної нами роботи — вивчення стану імунної системи, зокрема факторів вродженого (експресія TLR2 (Toll-like receptor — толл-подібний рецептор), TLR4 на нейтрофілах та моноцитах, природні імуноглобуліни (Ig) M) та набутого (субпопуляційний склад лімфоцитів, природні IgG, IgA, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), аутоантитіла до синовії, фактор некрозу пухлини (ФНО)- α , судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР) імунітету. У хворих на анкілозивний спондилоартрит (АС) спостерігається активація вродженого імунітету за рахунок підвищення кількості TLR на моноцитах. Це асоціюється з активністю набутого імунітету, запалення й аутоімунізації та залежить від давності захворювання і активності патологічного процесу пацієнтів із АС.

АС — хронічне ревматичне запальне захворювання — уражає осьовий скелет, великі периферичні суглоби, ентезиси та належить до групи серонегативних спондилоартритів, що мають спільні клінічні, серологічні, генетичні риси і призводять до порушення мобільності хребта з подальшим розвитком його анкілозу [1].

Зазвичай на АС хворіють чоловіки молодого віку, пік захворюваності становить 20–30 років та має тривалий рецидивний перебіг, який неодмінно закінчується повним знерухомленням хребта, а також доволі часто — кореневих (кульшових та плечових суглобів) і периферичних суглобів, що призводить до втрати працездатності та здатності до самообслуговування. У більшості випадків перебіг захворювання повільний, але в деяких випадках спостерігається швидке настання непрацездатності за рахунок анкілозування хребта і/чи виражених запальних уражень суглобів.

Клінічні прояви АС на ранніх етапах хвороби у більшості випадків незначні та неспецифічні, а рутинні лабораторні та інструментальні методи досліджень не дають вичерпної інформації щодо характеру патологічного процесу, в зв'язку з чим діагностика цього захворювання запізнюється на 2–3 роки. Затримка у встановленні діагнозу та відсутність активного лікування в цей період призводять до виникнення необоротних змін у структурах хребта і суглобах.

Підвищений остеокластогенез у хворих на АС може бути причиною остеопенії у них [13]. Значну роль в остеокластогенезі відіграють імунні клітини як вродженого (нейтрофіли, моноцити/макрофаги, дендритні клітини), так і набутого імунітету (Т- і В-лімфоцити) та багаточисленні цитокіни. Лімфоцити, нейтрофіли, моноцити входять до складу синовії та постійно підтримують запалення, захоплюючи оточуючі тканини, що призводить до пошкодження суглобів. Ці клітини беруть значну участь у формуванні остеокластів в умовах запалення, продукуючи остеокластогенні цитокіни або RANKL. Так, мембранні RANKL на нейтрофілах експресуються після стимуляції ліпополісахаридів і опосередковують резорбцію кісток через їх взаємодію з остеокластами. RANK на моноцитах зв'язується з RANKL, ініціюючи диференціацію остеокластів. Моноцити периферичної крові мігрують у тканини, де диференціюються в макрофаги чи дендритні клітини, що секретують при запаленні багато різних цитокінів. Прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін (ІЛ)-1, -6, -8, -17 та ФНО- α , опосередковують остеокластогенез через експресію RANKL, тоді як протизапальні (ІЛ-4, -10) є протистеокластогенними. Т-лімфоцити також відіграють значну роль у кістковому метаболізмі. У відповідь на антигенний стимул CD4⁺ Т-клітини диференціюються в різ-

ні ефекторні підгрупи. Tх1 і Tх2 інгібують остеокластогенез через секрецію γ -інтерферону (IFN) та ІЛ-4 відповідно. Але інфекція чи запалення активують Т-клітини, які починають секретувати остеокластогенні цитокіни, такі як ФНО- α і RANKL. Tх17 продукують ІЛ-17, що асоціюється виключно з остеокластогенезом. ІЛ-17 напряду індукує експресію RANKL на оточуючих клітинах і сприяє поповненню клітин вродженого імунітету, зокрема нейтрофілів [14].

Клітини вродженого імунітету розпізнають патогени через патогенрозпізнавальні рецептори, значну частку яких займають TLR [8, 9]. Останнім часом суттєвий акцент робиться на значенні TLR як пускового механізму запального процесу при ревматичних захворюваннях [19]. Значення TLR також показано і при АС [6, 24].

TLR — клас клітинних рецепторів, які розпізнають ендогенні та екзогенні патологічні фактори та активують клітинну імунну відповідь. TLR — найбільш потужні клітинні генні модулятори. Внутрішньоклітинний сигнал, спровокований TLR, веде до активації транскрипційного фактора NF- κ B та подальшої індукції цитокінів, IFN, регулює індукцію коstimулювальних молекул на спеціалізованих антигенпрезентуючих клітинах, на яких найбільш виражена експресія TLR. Цей процес важливий для індукції адаптивної імунної відповіді. TLR4 розпізнає бактеріальний ліпополісахарид і потребує для цього наявності корецептора CD14. TLR2 розпізнає переважно ліпопротеїни як мікроорганізмів, так і людини. Багато ендогенних лігандів TLR (білки теплового шоку, компоненти зовнішньоклітинного матриксу, фібриноген тощо) активують сигнальний шлях TLR, що веде до продукції прозапальних цитокінів. Є дані про те, що мітохондріальна ДНК і форміл-пептид, що виділяються при пошкодженні, активують нейтрофіли через TLR-9 і рецептор до форміл-пептиду-1 відповідно. Це призводить до міграції фагоцитів та їх дегрануляції, що може спричинити системний запальний процес та нейтрофілзалежне пошкодження органів [16, 28].

У літературі є дані, що TLR4 нейтрофілів регулює експресію TLR2 на ендотеліальних клітинах. У цьому процесі важливу роль відіграють кисневі радикали нейтрофілів, посилюючи передачу сигналу NF- κ B та експресію TLR2. Така взаємодія забезпечує стабільну експресію ICAM-1, що посилює адгезію та міграцію лейкоцитів [10].

TLR-сигнальний шлях із гіперекспресією TLR-4 також виявлено у синовії хворих на РА. У подальшому цей шлях регулює експресію прозапальних цитокінів [21]. Синовіальні фібробласти також експресують TLR, зокрема TLR2, TLR3, TLR4 та TLR9. Активація цих рецепторів веде до посиленої продукції у фібробластах запальних цитокінів, металлопротеїназ та СЕФР, а також посилює експансію запальних Tх1 та Tх17, що призводить до акумуляції γ -IFN та ІЛ-17 [12].

У подальшому TLR експресуються на клітинах адаптивного імунітету, таким чином зв'язуючи вро-

джений та набутий імунітет [25]. Результатом активації TLR є активація NF- κ B-шляху, що сприяє секреції прозапальних цитокінів, зокрема ФНО- α [14, 20]. Цей цитокін відіграє значну роль не лише в запальному процесі, але і в процесах неоваскуляризації, що має критичне значення в патогенезі ревматичних захворювань. Прозапальні цитокіни стимулюють синовіальні фібробласти й інші клітини до секреції СЕФР [7].

На сьогодні СЕФР представляють як мультифункціональний цитокін, ідентифікований, окрім сироватки крові, в синовіальній рідині, печінці, плаценті тощо. Він секретується різними типами клітин — макрофагами, фібробластами, лімфоцитами, нейтрофілами, остеобластами, ендотеліальними та гладком'язовими клітинами, тромбоцитами та кератиноцитами. Роль СЕФР в організмі людини подвійна. З одного боку, він необхідний для стабільності ендотелію та фізіологічного неоангіогенезу, з іншого — СЕФР відіграє значну роль у патологічному ангіогенезі і є прозапальним цитокіном. Ангіогенез пов'язаний із багатьма фізіологічними процесами, включаючи ембріогенез, заживлення ран, регенерацію органів та жіночий репродуктивний цикл. У здоровому організмі існує баланс між активаторами та інгібіторами росту нових кровоносних судин. Зміна рівноваги в бік надмірного формування нових судин відбувається при онкологічних захворюваннях, діабеті, ревматоїдному артриті (РА) тощо. СЕФР впливає на проникність судин, що сприяє набряку та припухлості суглобів при РА. При РА має місце ендотеліальна проліферація синовії. Локальна гіпоксія та гіперперфузія синовіальної оболонки є стимулом для додаткової васкуляризації. За рахунок ангіогенезу в подальшому збільшується синовіальна інфільтрація і гіперплазія, синтез цитокінів і факторів росту, зокрема того ж СЕФР, що призводить до хибного замкнутого кола. Неоангіогенез відіграє суттєву роль також у транспортуванні запальних клітин у вогнище запалення, а також постачання живлення та кисню. Циркулюючі нейтрофіли прилипають до ендотелію та є потенційними факторами ендотеліального пошкодження, секретуючи лізосомальні ферменти та генеруючи кисневі метаболіти [3, 4, 27].

СЕФР — дуже важливий у кістковому гомеостазі. У фізіологічних умовах він залучається до розвитку кісток і відновлення переломів. Крім того, він відіграє ключову роль у кістковій деструкції. Також СЕФР індукує прозапальні цитокіни, такі як ФНО- α та ІЛ-6, у моноцитах периферичної крові та синовіальній рідині. СЕФР захищає апоптоз синовіальних фібробластів та сприяє продукції хемокинів ендотеліальними клітинами, таких як MCP-1 та ІЛ-8. Таким чином, СЕФР є функціональним мостом між ангіогенезом та запаленням [18].

Мета проведеної нами роботи — вивчення стану імунної системи, зокрема факторів вродженого (експресія TLR2, TLR4 на нейтрофілах та моноцитах, природні IgM) та набутого (субпопуляційний

склад лімфоцитів, природні IgG, IgA, ЦІК, аутоантитіла до синовії, ФНО- α , СЕФР) імунітету.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 15 хворих на АС віком $36,3 \pm 2,5$ року та 30 практично здорових осіб (контрольна група) відповідного віку. Оцінку активності АС визначали за допомогою рекомендованої робочою групою ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) у 2009 р. індексу Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI — індекс оцінки активності анкілозуючого спондилоартриту), який складається із шести 10-бальних шкал, що заповнюються пацієнтом, та включає такі питання:

- загальна слабкість (втомлюваність);
- біль у шиї, спині та/чи в кульшових суглобах;
- біль/припухлість у суглобах;
- біль в ентезисах;
- рівень ранкової скрутості;
- тривалість ранкової скрутості (від 0 до 2 год).

Із двох останніх питань вираховується середній показник, а далі визначається середня сума п'яти показників. Активність захворювання вважається високою при BASDAI >4 , що потребує призначення агресивної терапії.

Імунологічні методи дослідження включали вивчення факторів вродженого (кількість нейтрофілів та моноцитів з експресією CD14, TLR2 і TLR4, кількість натуральних кілерів (CD16+) та рівень IgM у сироватці крові) та набутого (субпопуляційний склад лімфоцитів, секреція ФНО- α мононуклеарами, рівень ЦІК, природних Ig, аутоантитіл до синовії та рівня СЕФР у сироватці крові) імунітету.

Субпопуляційний склад лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) визначали за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) з урахуванням реакції на проточному цитофлуориметрі та визначенням імунорегуляторного індексу (ІРІ). Кількість нейтрофілів та моноцитів з експресією CD14, TLR2 та TLR4 визначали методом імуноресценції на лазерному проточному цитофлуориметрі «FACSscan» («BD», США). Оцінку та аналіз первинних даних проводили з використанням програм LYSIS-II, WinMDI 2.8. («BD», США). Секрецію ФНО- α в супернатантах мононуклеарів визначали ІФА-методом («ProCon», Росія) згідно з інструкцією виробника.

Гуморальні фактори оцінювали за рівнем IgG, IgM, IgA (за Манчіні), ЦІК (за Дігеоном), за рівнем аутоантитіл проти антигенів синовії (реакції споживання комплексу в модифікації Н.І. Кондрашової) [5] та вмісту СЕФР у сироватці крові ІФА-методом («Вектор-Бест», Росія) згідно з інструкцією виробника.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програм Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що імунологічний статус хворих на АС має певні особливості.

Клітинну ланку вродженого імунітету оцінювали за експресією CD14 та TLR2 і TLR4 на нейтрофі-

лах і моноцитах та за кількістю натуральних кілерів (CD16+) (табл. 1).

Таблиця 1

Стан факторів вродженого імунітету хворих на АС

Показник	Контрольна група	Хворі на АС
CD14 нейтрофілів, %	$10,3 \pm 3,6$	$2,6 \pm 0,6^*$
TLR4 нейтрофілів, %	$7,3 \pm 1,5$	$5,6 \pm 2,1$
TLR2 нейтрофілів, %	$10,2 \pm 4,9$	$6,0 \pm 1,6$
CD14 моноцитів, %	$69,2 \pm 6,1$	$56,9 \pm 6,1$
TLR4 моноцитів, %	$33,2 \pm 4,8$	$54,1 \pm 6,3^*$
TLR2 моноцитів, %	$35,2 \pm 4,7$	$57,9 \pm 8,6^*$
CD16, %	$14,5 \pm 0,8$	$14,5 \pm 0,7$
IgM, %	$1,1 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,1^*$

У табл. 1 і 2: * вірогідність відмінностей показників між групами ($p < 0,05$).

Аналіз проведених досліджень показав, що експресія TLR на нейтрофілах хворих на АС в цілому по групі мало відрізнялася від контрольної групи. Тоді як експресія CD14 була низькою у цих пацієнтів. Експресія TLR на моноцитах загалом по групі була вірогідно вищою, ніж у контрольній групі — як TLR4, так і TLR2. Подібні результати отримали й інші дослідники [22, 23]. За даними літератури, активація TLR2, TLR4, TLR7 та TLR9 на клітинах вродженого імунітету призводить до збільшення фагоцитозу ними апоптичних клітин і суттєво підвищується під впливом ФНО- α . Це відіграє важливу роль у виведенні апоптичних нейтрофілів з місця запалення, що характерне при ревматичних захворюваннях [11].

Зазначимо, що низький рівень активності системи TLR є захисним та сприяє секреції протизапальних цитокінів, пригнічуючи запальний процес. При цьому значна активація, що спостерігається у хворих на АС, веде до запального процесу [15]. Хоча TLR захищають проти патогенів, надмірна їх активація може призвести до хронічного запалення та аутоімунного процесу, що відбуваються при АС [24].

Кількість натуральних кілерів у хворих на АС не відрізнялася від контрольної групи.

Гуморальну ланку вродженого імунітету оцінювали за рівнем IgM у сироватці крові, який був вірогідно високим у обстежених пацієнтів (див. табл. 1). IgM є панівним антитілом при первинній імунній відповіді, але має відносно низьку спорідненість до антигену, до того ж вона не зростає в процесі імунної відповіді. IgM здатний зв'язувати комплемент, аглютинувати та лізирувати клітини-мішені [1].

Стан клітинної ланки набутого імунітету характеризували за субпопуляційним складом лімфоцитів та секрецією ФНО- α мононуклеарами (табл. 2). Щодо субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на АС відзначалося збільшення кількості Т-лімфоцитів (CD3), переважно за рахунок Т-супресорів (CD8). Схожі дані відзначено і в інших роботах [26].

Прозапальний ФНО- α , який визначався в супернатантах мононуклеарів і відображає активність цих клітин і запального процесу взагалі, був високим у більшості хворих на АС.

Таблиця 2

Стан факторів набутого імунітету хворих на АС

Показник	Контрольна група	Хворі на АС
ЦІК, ум. од.	35,6±2,8	43,5±9,9
IgG, г/л	10,9±0,2	12,0±0,3
IgA, г/л	2,0±0,1	2,2±0,1
CD19, %	9,7±0,3	10,7±1,0
CD3, %	62,4±0,7	70,2±1,2*
CD4, %	38,2±0,9	38,3±1,8
CD8, %	27,5±0,6	32,4±1,6*
ІРІ	1,4±0,05	1,2±0,1
Аутоантитіла до синовії	0	20,7±1,8*
ФНО-α мононуклеарів, пг/мл	113,1±24,1	260,0±72,1*
СЕФР, пг/мл	174,4±14,2	526,5±67,0*

Значення ФНО-α при АС та його участь в остеокластогенезі при ревматичних захворюваннях відзначають у багатьох роботах [14, 20].

Гуморальна ланка набутого імунітету характеризувалася нормальним рівнем ЦІК, IgG та IgA, але наявністю аутоантитіл до синовії у значному титрі при їх відсутності в контрольній групі. У ролі чужорідних можуть розпізнаватися аутоантигени, якщо внаслідок будь-яких причин відбулася зміна їх структури. У нашому випадку це антигени синовії. Утворення аутоантитіл виникає в разі пошкодження тканин, запального процесу або впливу лікарських засобів. Підтвердженням патогенної ролі аутоантитіл при будь-якій нозологічній формі є часта наявність їх у хворих порівняно з контрольною групою і в більшій кількості [2]. Однак є міркування щодо їх фізіологічної, захисної ролі в організмі. Аутоантитіла сприяють видаленню старих, пошкоджених клітин, а також видаленню продуктів метаболізму та підтримці антигенного гомеостазу [17].

Серед гуморальних факторів сироватки крові маємо відзначити також вірогідно високий рівень СЕФР у хворих на АС.

Останні дослідження показали унікальну роль СЕФР в остеокластогенезі. Він відіграє двояку роль у цьому процесі. По-перше, СЕФР прямо індукує диференціацію остеокластів із моноцитів, оскільки на остеокластах та їх попередниках є рецептори до СЕФР. По-друге, він стимулює експресію RANKL на синовіальних фібробластах. Таку експресію можна зменшити шляхом інгібування рецепторів СЕФР [18].

Оскільки пацієнти відрізнялися за активністю та давністю патологічного процесу, хворих на АС розподілили на три групи. До 1-ї групи увійшли пацієнти з давністю хвороби до 10 років і високою активністю захворювання (в середньому — 4,5 бала), до 2-ї групи — пацієнти з давністю хвороби більше 10 років і з дуже високою активністю захворювання (в середньому — 4,96 бала), до 3-ї — лише 1 пацієнт із компенсованим станом, який хворіє понад 15 років.

При аналізі стану факторів вродженого імунітету в різних групах виявлено деякі особливості (табл. 3).

Таблиця 3

Стан факторів вродженого імунітету у пацієнтів із АС залежно від давності захворювання

Показник	Група		
	контрольна	1-ша	2-га
CD14 нейтрофілів, %	10,3±3,6	5,6±3,5	2,4±0,6
TLR4 нейтрофілів, %	7,3±1,5	5,4±3,9	3,4±1,7
TLR2 нейтрофілів, %	10,2±4,9	3,7±1,4	22,9±12,9*
CD14 моноцитів, %	69,2±6,1	43,2±10,8	70,3±2,3*
TLR4 моноцитів, %	33,2±4,8	34,6±11,1	66,4±5,1*
TLR2 моноцитів, %	35,2±4,7	46,2±9,8	79,8±4,6*
CD16, %	14,5±0,8	13,7±1,3	13,7±1,1
IgM, г/л	1,1±0,5	2,1±0,2	2,3±0,3

У табл. 3 і 4: *вірогідність відмінностей показників між групами хворих ($p < 0,05$).

Що стосується експресії TLR2/4 на нейтрофілах, слід відзначити лише більш активну експресію TLR2 на цих клітинах у хворих 2-ї групи. Тоді як при розгляді зв'язків між експресією TLR2/4 на моноцитах і тривалістю АС виявлено, що при давності захворювання до 10 років у пацієнтів відзначається гіперекспресія одного з рецепторів. На ранніх етапах захворювання, до 5 років, відзначається гіперекспресія TLR2 при нормальному рівні TLR4. Відзначили, що в цій групі хворих, з гіперекспресією одного з рецепторів, взаємозв'язок TLR4 і TLR2 має високу негативну кореляційну залежність ($-0,8$).

У період розпалу захворювання (тривалістю близько 10 років), що супроводжується найвищою запальною активністю, виявлено гіперекспресію обох типів рецепторів TLR2/4, з високою позитивною кореляційною залежністю ($+0,8$).

При тривалості АС понад 15 років, що характеризувалося найнижчою активністю хвороби, експресія рецепторів TLR2/4 знаходилася у межах норми.

Стан факторів набутого імунітету залежно від давності захворювання характеризувався помірним підвищенням рівня аутоантитіл і СЕФР у 1-й групі пацієнтів, але вірогідно високим рівнем аутоантитіл та СЕФР у 2-й групі пацієнтів.

У пацієнта з тривалістю АС понад 15 років відзначається високий рівень аутоантитіл і СЕФР (824,1 пг/мл) та помірно підвищений рівень ФНО-α (226,9 пг/мл).

Інші імунологічні показники набутого імунітету суттєво за групами не відрізнялися (табл. 4).

Таблиця 4

Стан факторів набутого імунітету у пацієнтів із АС залежно від давності захворювання

Показник	Група		
	контрольна	1-ша	2-га
ЦІК, ум. од.	35,6±2,8	32,6±14,2	33,0±10,8
IgG, г/л	10,9±0,2	11,1±0,6	12,0±0,5
IgA, г/л	2,0±0,1	1,9±0,1	2,1±0,1
CD19, %	9,7±0,3	9,8±1,4	11,3±2,4
CD3, %	62,4±0,7	68,5±2,3	69,4±2,5
CD4, %	38,2±0,9	37,5±2,5	37,9±4,6
CD8, %	27,5±0,6	31,1±3,5	31,5±2,9
ІРІ	1,4±0,05	1,3±0,2	1,3±0,3
Аутоантитіла до синовії	0	18,0±3,7	26,0±2,4*
ФНО-α мононуклеарів, пг/мл	113,1±24,1	339,4±146,0	204,7±110,0
СЕФР, пг/мл	174,4±14,2	351,4±75,4	584,5±118,8*

ВИСНОВКИ

1. У хворих на АС спостерігається активація вродженого імунітету за рахунок збільшення кількості TLR на моноцитах. Це асоціюється з активністю набутого імунітету, запалення й аутоімунізації та залежить від давності захворювання й активності патологічного процесу хворих на АС.

2. У всіх хворих на АС встановлено підвищення СЕФР, фактора, який є функціональним мостом між ангіогенезом і запаленням, суттєві зміни якого відзначають у групі пацієнтів із давністю захворювання понад 10 років та гіперактивністю патологічного процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дати Ф., Метцманн Э. Белки (2007) Лабораторные тесты и клиническое применение. Пер. с англ. Лабора, Москва, 560 с.
2. Імунологія (2004) Пер. з пол. за ред. В.В. Чон'як. Нова книга, Вінниця. 672 с.
3. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А. (2005) Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии. Рос. онкол. журн., 4: 53–57.
4. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. (2005) Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматол., 1: 3–10.
5. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. (1978) Иммунологические исследования в клинике. Здоров'я, Київ. 15 с.
6. Assasi S., Reveille J.D., Arnett F.C. et al. (2011) Whole-blood gene expression profiling in ankylosing spondylitis shows up-regulation of toll-like receptor 4 and 5. J. Rheumatol., 38(1): 87–98.
7. Azizi G., Boghazian R., Mirshafiey A. (2014) The potential role of angiogenic factors in rheumatoid arthritis. Int. J. Rheum. Dis., 17(4): 369–383.
8. Ballantine L., Midgley A., Harris D. et al. (2015) Increased soluble phagocytic receptors sMer, sTyr3 and sAxl and reduced phagocytosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Pediatr. Rheumatol. Online J., 10(13): 10.
9. Bobek D., Jelušić M. (2014) The significance of innate immunity in juvenile idiopathic arthritis. Reumatizam., 61(1): 32–39.
10. Fan J., Frey R.S., Malik A.B. (2003) TLR-4 signaling induced TLR-2 expression in endothelial cells via neutrophil NADPH oxidase. J. Clin. Invest., 112: 1234–1243.
11. Hellberg L., Fuchs S., Gericke C. et al. (2011) Proinflammatory stimuli enhance phagocytosis of apoptotic cells by neutrophil granulocytes. Scientific World J., 11: 2230–2236.
12. Hu F., Li Y., Zheng L. et al. (2014) Toll-like receptors expressed by synovial fibroblasts perpetuate Th1 and Th17 cell responses in rheumatoid arthritis. PLoS One, 9(6): e100266.
13. Im C.H., Kang E.H., Ki J.Y. et al. (2009) Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand-mediated osteoclastogenesis is elevated in ankylosing spondylitis. Clin. Exp. Rheumatol., 27(4): 620–625.
14. Jung S.M., Kim K.W., Yang C.W. et al. (2014) Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. Reumatizam., 61(1): 323–329.
15. Kaczorowski D.J., Nakao A., Mollen K.P. et al. (2007) Toll-like receptor 4 mediates the early inflammatory response after cold ischemia/reperfusion. Transplantation, 84: 1279–1284.
16. Kawai T., Akira S. (2006) TLR signaling. Cell. Death. Differentiation, 13: 816–825.
17. Kay M. (2013) Physiologic autoantibody and immunoglobulin interventions during aging. Curr. Aging Sci., 6(1): 56–62.
18. Kim H.R., Kim K.W., Kim B.M. et al. (2015) The effect of vascular endothelial growth factor on osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. PLoS One, 10(4): e0124909.
19. Klett J., Reeves J., Oberhauser N. et al. (2014) Modulation of Toll-Like Receptor 4. Insights from X-Ray Crystallography and Molecular Modeling. Curr. Top. Med. Chem., 14(23): 2672–2683.

20. Layh-Schmitt G., Yang E.Y., Kwon G. et al. (2013) HLA-B27 alters the response to tumor necrosis factor- α and promotes osteoclastogenesis in bone marrow monocytes from HLA-B27-transgenic rats. Arthritis Rheum., 65(8): 2123–2131.

21. Li X., Xu T., Wang Y. et al. (2014) Toll-like receptor-4 signaling: a new potential therapeutic pathway for rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int., 34: 1613–1614.

22. McCormack W.J., Parker A.E., O'Neill L.A. (2009) Toll-like receptors and NOD-like receptors in rheumatic diseases. Arthritis Res. Ther., 11(5): 243.

23. Pazar B. (2009) Role of non-MHC genes in the pathogenesis of immune-mediated rheumatic diseases. Doctoral. Thesis. Budepest.

24. Tan F., Farheen K. (2011) The potential importance of Toll-like receptors in ankylosing spondylitis. Int. J. Clin. Rheumatol., 6(6): 649–654.

25. Raffener B., Dejaco C., Duftner C. et al. (2005) Between adaptive and innate immunity: TLR4-mediated perforin production by CD28null T-helper cells in ankylosing spondylitis. Arthritis Res. Ther., 7(6): R1412–R1420.

26. Yilmaz N., Pence S., Kepekci Y. et al. (2003) Association of immune function with bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with ankylosing spondylitis. Int. J. Clin. Pract., 57(8): 681–685.

27. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S. et al. (2000) Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 20: 1512–1520.

28. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature, 464: 104–107.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ
ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ
АНКИЛОЗИРУЮЩИМ
СПОНДИЛОАРТРИТОМ

С.А. Коваленко, Т.И. Гавриленко,
Н.А. Рыжкова, Л.В. Якушко

Резюме. Анкилозирующий спондилоартрит (АС) — хроническое ревматическое воспалительное заболевание — относится к группе серонегативных спондилоартритов, имеющих общие клинические, серологические, генетические черты и приводящих к нарушению мобильности позвоночника с последующим развитием его анкилоза. Значительную роль в патогенезе АС играют иммунные клетки как врожденного (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки), так и приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты). Имунокомпетентные клетки входят в состав синовиальной оболочки и постоянно поддерживают воспаление, захватывая окружающие ткани, что приводит к повреждению суставов. Результатом активации имунокомпетентных клеток является секреция провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α . Провоспалительные цитокины стимулируют синовиальные фибробласты и другие клетки к секреции сосудистого эндотелиального фактора роста.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, толл-подобные рецепторы.

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

S.O. Kovalenko, T.I. Gavrilenko,
N.O. Ryzhkova, L.V. Yakushko

Summary. Ankylosing spondylarthritis (AS) — a chronic rheumatic inflammatory disease refers to a group of seronegative spondylitis with common clinical, serologic, genetic traits and lead to a lesion mobility of the spine with the subsequent development of ankylosis. Significant role in the pathogenesis of AS immune cells play as congenital (neutrophils, monocytes/macrophages, dendritic cells) and acquired immunity (T- and B-lymphocytes). Immune cells are part synovium

and involved in inflammation, capturing the surrounding tissue, which leads to joint damage. The result of the activation of immune cells is secretion of proinflammatory cytokines, including TNF- α . Inflammatory cytokines stimulate synovial fibroblasts and other cells to secrete VEGF.

Key words: ankylosing spondylarthritis, innate immunity, acquired immunity, Toll-like receptors.

Адреса для листування:

Коваленко Сергій Олександрович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Выявлены новые факторы риска развития псориатического артрита

Юлия Котикович

Случаи псориатического артрита (ПсА) отмечают среди пациентов с псориазом значительно чаще, чем считалось ранее — к такому выводу в ходе нового проспективного когортного исследования пришли ученые Западной больницы Торонто (Toronto Western Hospital Liver Clinic), Канада. Результаты работы представлены онлайн в журнале «Arthritis & Rheumatology».

ПсА — наиболее распространенный серонегативный олигоартрит среди пациентов с псориазом. Развитие мышечно-суставных проявлений чаще всего происходит постепенно, первые их признаки могут как совпадать с диагностированием основного заболевания, так и возникать значительно позже. В 95% случаев патологический процесс поражает периферические суставы, а его течение характеризуется чередованием фаз обострения и ремиссии. В настоящее время в этиологии ПсА остается много неизвестного, однако доказано влияние различных генетических, экологических и иммунологических факторов на риск развития данной патологии.

В ходе проведенного исследования ученые в течение 8 лет (с 1 января 2006 г. по 5 сентября 2014 г.) наблюдали за состоянием здоровья 464 пациентов с псориазом (средний возраст — 47,2 года). В начале работы ни у одного из участников не отмечали клинических признаков воспалительного поражения суставов. Их состояние здоровья оценивали ежегодно, проводя общеклиническое обследование, оценивая тяжесть псориаза и осмотр костно-мышечного аппарата. ПсА диагностирован ревматологом на основании клинических и лабораторных данных, сопоставимых с утвержденными критериями.

Исследователи отметили, что ежегодно диагностировали 2,7 случая ПсА на 100 пациентов (95% доверительный интервал 2,1–3,6). За все время работы ПсА выявлен у 51 участника, еще у 9 отмечены признаки начала развития патологии. Ученые под руководством доктора Лихи Эдер (Lih Eder) определили несколько независимых предикторов развития ПсА.

К ним отнесли тяжелые формы основного заболевания (относительный риск (ОР) 5,39; $p=0,006$), системное применение ретиноидов (ОР 3,42; $p=0,02$), низкий уровень образования — высшее и среднее образование против неоконченного школьного (ОР 0,22; $p=0,005$) и среднее против неоконченного школьного (ОР 0,30; $p=0,049$). Кроме того, ученые обратили внимание, что псориатическое поражение ногтей и оболочек глаза также являются предикторами развития ПсА, зависимыми от времени (ОР 2,5; $p=0,02$ и ОР 31,5; $p<0,001$ соответственно). О влиянии некоторых из указанных факторов было известно из предыдущих работ, однако роль уровня образования и увеита изучена впервые. Авторы исследования отметили, что полученные результаты требуют подтверждения в ходе более крупных работ.

Ученые отметили, что риск развития ПсА сохраняется на протяжении всего течения заболевания. Не стоит полагать, что если несколько лет у пациентов не наблюдалось псориатического поражения суставов, значит, они находятся в группе низкого риска. Полученные результаты свидетельствуют о том, что значительный риск сохраняется даже спустя десятилетия после диагностирования псориаза. В то же время, несмотря на выявление важных эпидемиологических факторов, способствующих развитию ПсА, ученые не могут прогнозировать, у какого пациента разовьется данная патология.

Пытаясь найти объяснение полученным результатам о распространенности ПсА среди пациентов с псориазом, ученые отметили, что в данном случае поражение суставов диагностировал ревматолог, при установлении диагноза учитывали самооценку состояния здоровья, полученную от участника. Исследователи подчеркнули, что именно внимательное наблюдение пациента является ключом к своевременной диагностике ПсА.

Eder L., Haddad A., Rosen C. F. et al. (2015) The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis — a prospective cohort study. Arthritis & Rheumatology. Nov. 10 [Epub ahead of print].

Garcia J. (2015) Psoriatic arthritis incidence higher than thought. Medscape. December 16 (<http://www.medscape.com/viewarticle/856080>).