

# ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ У ДЕТЕЙ

Т. А. Твердохлеб

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Изучена характеристика иммунологических изменений у 40 детей, больных реактивными артритами в остром периоде и через 9–12 мес. от начала заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что в остром периоде реактивного артрита отмечается депрессия Т-системы иммунитета на фоне активации В-системы иммунитета и повышения уровня ИЛ-6. Фагоцитарное звено иммунитета функционирует в режиме гиперкомпенсации с явлениями истощения (декомпенсации). Через 9–12 мес. от начала заболевания у большинства (77,5 %) детей установлена ремиссия заболевания. В этом периоде отмечена нормализация показателей клеточного звена иммунитета и ИЛ-6. В отношении фагоцитарного звена иммунитета показатели остались на уровне острого периода заболевания. Работа имеет практическое значение для прогнозирования течения реактивных артритов у детей, актуальным является изучение Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8), активных Т-лимфоцитов (CD25), В-лимфоцитов (CD21), ИЛ-6 и показателей фагоцитарного звена иммунитета (фагоцитарное число, НСТ-тест спонтанный).*

**Ключевые слова:** реактивные артриты, дети, иммунитет.

## ИМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ РЕАКТИВНИХ АРТРИТІВ У ДІТЕЙ

Т. О. Твердохліб

*Вивчено характеристику імунологічних змін у 40 дітей, хворих на реактивні артрити в гострому періоді й через 9–12 міс. від початку захворювання. Отримані дані свідчать про те, що в гострому періоді реактивного артриту визначають депресію Т-системи імунітету на тлі активації В-системи імунітету та підвищення рівня ІЛ-6. Фагоцитарна ланка імунітету функціонує в режимі гіперкомпенсації з явищами виснаження (декомпенсації). Через 9–12 міс. від початку захворювання в більшості (77,5 %) дітей установлено ремісію захворювання. У цьому періоді визначено нормалізацію показників клітинної ланки імунітету й ІЛ-6. Щодо фагоцитарної ланки імунітету, показники залишилися на рівні гострого періоду захворювання. Робота має практичне значення для прогнозування перебігу реактивних артритів у дітей, актуальним є вивчення Т-лімфоцитів-супресорів (CD8), активних Т-лімфоцитів (CD25), В-лімфоцитів (CD21), ІЛ-6 і показників фагоцитарної ланки імунітету (фагоцитарне число, НСТ-тест спонтанний).*

**Ключові слова:** реактивні артрити, діти, імунітет.

## IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE FLOW OF REACTIVE ARTHRITIS IN CHILDREN

T. O. Tverdokhlib

*Immunology research were conducted in 40 children with reactive arthritis in acute period and after 9–12 months from the illness onset. It is proved that in acute period of reactive arthritis there is registered the depression of the T-system of immunity against the activation of the B-system and increased level of IL-6. Phagocytic component of innate immunity functions in overcompensation mode with exhaustions events (decompensation). After 9–12 months from illness onset there is registered the remission in majority of children. In this period there is a normalization of indices of cellular component of immune system, IL-6. In regard of phagocytic component of innate immunity, the indices remained on the level of acute period of the illness. In the longer term for prognosis of reactive arthritis in children it is the priority to study suppressor T-lymphocyte (CD8), active T-lymphocyte (CD25), B-lymphocyte (CD21), IL-6 and indices of phagocytic component of innate immunity (phagocytic number, NBT-test spontaneous).*

**Keywords:** reactive arthritis, children, immunity.

Патогенетические механизмы реактивного артрита (РеА) до конца не ясны [5, 6, 7]. Имеются научные исследования, доказывающие участие цитокинов в патогенезе ревматических заболеваний, подтверждающие наиболее распространенную гипотезу патогенеза РеА, в основе которой лежит дисбаланс цитокинов [1]. Однако до сих пор не установлены причины, по которым процесс инфицирования одним возбудителем у некоторых индивидов не приводит к нарушениям состояния здоровья, у других приводит к развитию инфекционно-воспалительного заболевания в острой или хронической форме [3]. Несмотря на известные изменения в иммунном ответе

при РеА, не исключено, что существуют более характерные для каждого заболевания нарушения в иммунологическом статусе как на начальной стадии заболевания, так и при дальнейшем его развитии, которые могут влиять на диагностический процесс, прогнозирование эволюции заболевания, что требует дальнейшего изучения [4].

Цель работы — уточнить характер иммунологических изменений в остром периоде РеА у детей и через 9–12 мес. от начала заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Иммунологические исследования были проведены у 40 детей, больных РеА в остром

периоде и через 9–12 мес. от начала заболевания. В возрасте от 2 до 6 лет было 19 детей (47,5 %), в возрасте от 7 до 14 лет — 21 (52,5 %). Мальчиков было 22 (55,0 %), девочек — 18 (45,0 %). Контрольную группу составили 23 здоровых ребенка. В возрасте от 2 до 6 лет — 12 (52,2 %), в возрасте от 7 до 14 лет — 11 (47,8 %). Мальчиков — 12 (52,2 %), девочек — 11 (47,8 %). Группы были идентичны по возрасту и полу.

Обследование детей проводилось в городском детском кардиоревматологическом отделении КУОЗ «Харьковская городская детская клиническая больница № 24» и городских детских поликлиниках г. Харькова. Диагноз РеА устанавливался согласно протоколу [2].

Иммунологические исследования включали изучение показателей клеточного, гуморального, моноцитарно-фагоцитарного звеньев иммунитета, содержание цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6). В клеточном звене иммунитета определяли субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25, CD21) методом мембранной иммуофлюоресценции с моноклональными антителами. Т-активные лимфоциты — методом розеткообразования. Определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G определяли спектрофотометрическим методом. Моноцитарно-фагоцитарное звено иммунитета оценивали с учетом фагоцитарной и метаболической активности лейкоцитов крови с помощью определения фагоцитарного числа (ФЧ), спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Для оценки цитокинового статуса у обследованных больных определяли уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови «сэндвич» — методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител, набор реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия).

Оценка результатов проведенных исследований проводилась с помощью программы Statistica для Windows (версия 10.0), Microsoft Excel 2012, Matlab 2015a.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении показателей клеточного звена иммунитета у 40 детей, больных РеА,

в остром периоде заболевания не было выявлено достоверных различий по показателям CD3, CD4 в сравнении с группой контроля. При этом отмечено снижение средних показателей Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8) ( $p < 0,01$ ), (CD8) ( $p < 0,05$ ), повышение В-лимфоцитов (CD21) ( $p < 0,01$ ) и снижение активированных Т-лимфоцитов (CD25) ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует об иммунологической недостаточности клеточного звена иммунитета у детей с РеА в остром периоде. При анализе цитокинового профиля выявлено достоверное повышение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ), что согласуется с данными литературы об участии этого цитокина в патогенезе РеА в остром периоде. По содержанию ИЛ-1 $\beta$  достоверных отличий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Анализируя функциональную активность фагоцитирующих клеток крови, выявлены достоверные различия по сравнению с группой контроля в виде повышения НСТ-теста спонтанного, отражающего бактерицидную способность фагоцитов ( $p < 0,01$ ), ФЧ, отражающего интенсивность фагоцитоза ( $p < 0,01$ ), индекса активности нейтрофилов спонтанного ( $p < 0,001$ ). Последнее свидетельствует о том, что, несмотря на высокую функциональную активность (гиперкомпенсацию) фагоцитарного звена иммунитета, его резервы недостаточны для полноценной элиминации организма от антигенной нагрузки. В связи с этим можно сделать выводы, что рассматриваемое звено иммунитета у больных РеА в остром его периоде функционирует в режиме гиперкомпенсации с явлениями истощения (декомпенсации). При изучении гуморального иммунитета установлено, что средние показатели сывороточных Ig А, М и G не отличались от референтных значений ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Через 9–12 мес. от начала заболевания у большинства (77,5 %) детей отмечена ремиссия заболевания. При изучении показателей клеточного иммунитета отмечено достоверное повышение CD8 по сравнению с группой больных с острым течением ( $p < 0,01$ ). Снижился показатель CD21 ( $p < 0,05$ ) и повысился показатель

Таблица 1

## Показатели иммунитета у детей, больных РеА, с острым течением

Показатель	Острое течение	Контрольная группа	Р	Критерий Манна-Уитни, U
CD3, %	66,0 (58,9; 71,2)	67,0 (62,4; 72,6)	p > 0,05	222,00
CD3, тыс.	1,8 (1,3; 2,6)	2,2 (1,3; 2,9)	p > 0,05	247,00
CD4, %	39,0 (34,7; 42,0)	38,0 (34,4; 41,0)	p > 0,05	255,50
CD4, тыс.	1,1 (0,8; 1,6)	1,2 (0,7; 1,7)	p > 0,05	311,00
CD8, %	25,5 (24,0; 29,0)	28,0 (26,0; 33,0)	p < 0,01	118,50
CD8, тыс.	0,7 (0,5; 1,1)	0,9 (0,6; 1,3)	p < 0,05	208,00
CD21, %	20,0 (17,0; 24,0)	18,0 (13,8; 21,0)	p < 0,01	171,00
CD21, тыс.	0,5 (0,3; 1,1)	0,6 (0,3; 0,9)	p > 0,05	294,50
T-лимфоциты CD25, %	17,0 (11,9; 19,0)	17,0 (14,4; 21,6)	p > 0,05	252,50
T-лимфоциты CD25, тыс.	0,5 (0,4; 1,1)	0,7 (0,5; 1,3)	p < 0,01	166,00
ИЛ-1β, пкг/мл	16,2 (3,62; 70,8)	18,7 (6,2; 35,1)	p > 0,05	311,50
ИЛ-6, пкг/мл	5,6 (1,6; 29,6)	2,1 (0,85; 5,7)	p < 0,01	148,00
ФЧ	3,8 (2,8; 4,2)	3,5 (1,8; 3,9)	p < 0,01	184,50
НСТ спонтанный, %	31,0 (24,9; 34,1)	9,7 (8,0; 11,0)	p < 0,001	0,001
НСТ стимулированный, %	73,0 (62,5; 78,0)	71,0 (52,6; 76,2)	p > 0,05	233,50
Индекс активности нейтрофилов спонтанный, ед.	0,6 (0,5; 0,8)	0,1 (0,1; 0,2)	p < 0,01	7,50
Индекс активности нейтрофилов стимулированный, ед.	1,5 (0,9; 1,6)	1,4 (1,1; 1,5)	p > 0,05	188,50
Ig A (сыв.), г/л	1,3 (0,9; 1,7)	1,1 (0,9; 1,5)	p > 0,05	262,50
Ig M (сыв.), г/л	0,99 (0,8; 1,2)	0,9 (0,4; 1,1)	p > 0,05	118,50
Ig G (сыв.), г/л	10,5 (9,1; 11,5)	10,1 (8,2; 11,7)	p > 0,05	208,00

Примечание: p — достоверность различий между показателями иммунитета у детей, больных РеА, с острым течением и контрольной группой.

Таблица 2

## Показатели иммунитета у больных с острым течением РеА и через 9–12 мес. от начала заболевания

Показатель	Острое течение	Через 9–12 мес.	р	Критерий Вилкоксона T
CD3, %	66,0 (58,9; 71,2)	68,0 (64,0; 72,0)	p > 0,05	71,50
CD3, тыс.	1,8 (1,3; 2,6)	1,8 (1,4; 2,8)	p > 0,05	130,00
CD4, %	39,0 (34,7; 42,0)	40,0 (37,0; 41,0)	p > 0,05	97,50
CD4, тыс.	1,1 (0,8; 1,6)	1,1 (0,9; 1,7)	p > 0,05	155,00
CD8, %	25,5 (24,0; 29,0)	28,0 (26,1; 30,0)	p < 0,01	41,00
CD8, тыс.	0,7 (0,5; 1,1)	0,8 (0,6; 1,2)	p > 0,05	123,00
CD21, %	20,0 (17,0; 24,0)	19,0 (18,0; 21,0)	p < 0,05	103,50
CD21, тыс.	0,5 (0,3; 1,1)	0,5 (0,4; 0,9)	p > 0,05	165,50
T-лимфоциты CD25, %	17,0 (11,9; 19,0)	18,0 (16,1; 22,0)	p < 0,01	35,50
T-лимфоциты CD25, тыс.	0,5 (0,4; 1,1)	0,5 (0,4; 0,8)	p > 0,05	198,50
ИЛ-1β, пкг/мл	16,2 (3,62; 70,8)	11,5 (6,4; 51,4)	p > 0,05	172,00
ИЛ-6, пкг/мл	5,6 (1,6; 29,6)	3,3 (1,25; 13,08)	p < 0,05	151,0
ФЧ	3,8 (2,8; 4,2)	3,9 (3,6; 4,2)	p > 0,05	80,00
НСТ спонтанный, %	31,0 (24,9; 34,1)	26,0 (13,5; 38,9)	p > 0,05	67,50
Индекс активности нейтрофилов спонтанный, ед.	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,3; 0,7)	p > 0,05	116,50
НСТ стимулированный, %	73,0 (62,5; 78,0)	74,0 (69,0; 77,0)	p > 0,05	146,00
Индекс активности нейтрофилов стимулированный, ед.	1,5 (0,9; 1,6)	1,5 (1,4; 1,5)	p > 0,05	153,00
Ig A (сыв.), г/л	1,3 (0,9; 1,7)	1,5 (0,9; 1,7)	p > 0,05	135,00
Ig M (сыв.), г/л	0,99 (0,8; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	p > 0,05	109,00
Ig G (сыв.), г/л	10,5 (9,1; 11,5)	10,3 (8,4; 11,6)	p > 0,05	158,50

Примечание: p — достоверность различий между показателями иммунитета у детей, больных РеА, с острым течением и через 9–12 мес. от начала заболевания.

CD25 ( $p < 0,01$ ). При анализе цитокинового профиля уровень ИЛ-6 достоверно снизился по сравнению с острым течением РеА ( $p < 0,05$ ). Показатели функциональной активности фагоцитирующих клеток крови достоверно не изменились и не отличались от показателей фагоцитоза острой группы, что свидетельствует о сохраняющемся дисбалансе в процессах фагоцитоза. При изучении гуморального иммунитета установлено, что средние показатели сывороточных Ig А, М и G не отличались от референтных значений ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

### ВЫВОДЫ

1. В остром периоде РеА установлена депрессия Т-системы на фоне активации В-системы иммунитета в виде достоверного снижения относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8), относительного числа активных Т-лимфоцитов (CD25) и увеличения относительного содержания В-лимфоцитов (CD21). Выявлено повышение

провоспалительного цитокина ИЛ-6. Установлено, что фагоцитарное звено иммунитета функционирует в режиме гиперкомпенсации с явлениями истощения (декомпенсации). Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М и G не отличались от контрольной группы.

2. Через 9–12 мес. от начала заболевания у 77,5 % детей была установлена ремиссия заболевания. Изучение клеточного иммунитета выявило достоверное повышение по сравнению с острым периодом Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8), активных Т-лимфоцитов (CD25), снижение В-лимфоцитов (CD21) и ИЛ-3. Показатели фагоцитарного звена иммунитета остались на уровне острого периода заболевания.

Изучение Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8), активных Т-лимфоцитов (CD25), В-лимфоцитов (CD21), ИЛ-6 и показателей фагоцитарного звена иммунитета (ФЧ, НСТ-тест спонтанный) является *перспективным* и актуальным для прогнозирования течения реактивных артритов у детей.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Изучение цитокинового статуса больных реактивным артритом / Т. В. Гапонова, А. М. Лиля, Т. Г. Шемеровская [и др.] // Медицинская иммунология. — 2008. — № 2–3. — С. 167–172.
2. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із реактивними артритами : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 362 від 19.07.2005.
3. Кошкин С. В. Иммунологические показатели у больных урогенитальным хламидиозом в зависимости от HLA-фенотипа / С. В. Кошкин, Г. А. Зайцева // Аллергология и иммунология. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 107.
4. Лебець І. С. Характеристика імунологічних змін на різних етапах розвитку ювенільного ревматоїдного та реактивного артритів у дітей / І. С. Лебець, Н. О. Панько, І. М. Неліна // Перинатология и педиатрия. — 2014. — № 2. — С. 64–66.
5. Kim P. S. Reactive arthritis / P. S. Kim, T. L. Klausmeier, D. P. Orr // Journal of Adolescent Health. — 2009. — № 44. — P. 309–315.
6. Reactive arthritis / M. Rihl, A. Klos, L. Kohler, J. G. Kuipers // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. — 2006. — Vol. 20. — № 6. — P. 1119–1137.
7. Selmi C. Diagnosis and classification of reactive arthritis / C. Selmi, M. E. Gershwin // Autoimmunity Reviews. — 2014. — Vol. 13. — P. 546–549.