

Взаємозв'язки порушень біохімічного й імунологічного гомеостазу у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит з урахуванням тривалості захворювання

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2018;13(1):19-27. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127061

Резюме. Актуальність. Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) належить до довічних патологічних станів. Тому актуальними є дослідження, що вивчають закономірності його розвитку, функціонування метаболічних систем, розвиток дистрофічних змін на тлі запального процесу. **Мета.** Вивчення особливостей метаболізму сполучнотканинних структур відповідно до стану імунного гомеостазу на етапах еволюції ЮРА у хворих дитячого віку. **Матеріали та методи.** Вивчено особливості структурного складу компонентів сполучної тканини, вмісту мікроелементів, імунологічного гомеостазу у дітей із ЮРА. Проаналізовано 355 клінічних спостережень хворих на ЮРА з урахуванням ретро- і проспективних досліджень за 2012–2016 роки. Клінічна група становила 117 хворих на суглобову форму віком від 2 до 18 років (у середньому $6,0 \pm 0,5$ року). **Результати.** Дослідження імунного статусу визначило зниження рівня Т-загальних лімфоцитів ($p < 0,001$), Т-лімфоцитів-хелперів ($p < 0,001$), Т-супресорів/цитотоксичних ($p < 0,001$), підвищення імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$), зменшення бактерицидної активності нейтрофілів ($p < 0,001$), збільшення показників тесту з нітросинім тетразолієм і зниження показника індексу стимуляції нейтрофілів ($p < 0,001$), підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів ($p < 0,001$). Аналіз вмісту прозапальних цитокінів довів підвищення рівня інтерлейкіну-1 ($p < 0,05$) та інтерлейкіну-6. Визначено залежність імунологічних показників від тривалості хвороби. Встановлено підвищення вмісту хондроїтин-4- та -6-сульфатів, кератан- і дерматансульфатів крові. Найбільші відхилення відзначались на перших етапах розвитку хвороби, що, безперечно, пов'язано з активністю патологічного процесу до призначення протизапального лікування або на перших етапах його отримання. У віддалені періоди захворювання відбувається зменшення рівня загальних глікозаміногліканів, хондроїтин-4- та -6-сульфатів, сповільнення екскреції уронових кислот ($p_i < 0,05$). Аналіз змін у вмісті неорганічних компонентів залежно від тривалості хвороби виявив незначне зниження втрати організмом фосфору у період 3–5 років ЮРА. Аналіз відхилень імунобіохімічних співвідношень на різних етапах еволюції патологічного процесу виявив зміни кількості та характеру взаємозв'язків між показниками сполучнотканинного метаболізму й імунологічного гомеостазу. **Висновки.** Висока активність захворювання є основним предиктором розвитку дистрофічних змін, що підтверджується численними кореляційними взаємозв'язками показників обміну сполучної тканини та імунологічних параметрів. Найбільш несприятливими періодами є перші 1,5 року і через 3–5 років від початку захворювання. Виявлені зміни є підставою для проведення медикаментозної корекції біохімічного складу сполучнотканинних структур з метою профілактики розвитку вторинних дистрофічних змін в уражених суглобах у дітей з ЮРА, а також можуть відображати недостатню ефективність проведеного лікування та збереження субклінічної активності запалення.

Ключові слова: ювенільний артрит; діти; метаболізм сполучної тканини; імунологічні показники

Вступ

Переважає більшість досліджень у галузі дитячої ревматології останніми роками присвячена найбільш загрозливому за своїми наслідками захворюванню — ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА), тобто його найпоширенішій формі — ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) [1–3]. Цей інтерес зумовлений поєднаним розвитком фармакологічної індустрії і медичної науки, внаслідок чого з'явилися кардинально нові методи лікування ЮРА, а саме біологічна терапія [4, 5]. Зміна терапевтичних підходів вимагає точної верифікації діагнозу у перші місяці розвитку хвороби та відбору пацієнтів для подальшого, більш агресивного лікування, з метою індукції ремісії вже на початкових стадіях захворювання та запобігання будь-яким деструктивним змінам у суглобових структурах.

Сучасна терапія ЮРА із застосуванням базисної терапії метотрексатом призвела до зміни клінічної картини захворювання, а вплив біологічної терапії на конкретну ланку патогенезу аутоімунного запального процесу — до мінімізації клінічних проявів. Тому переважна більшість робіт присвячена конкретизації діагностичних критеріїв, маркерів ефективності лікування, на підставі чого сучасний дитячий кардіоревматолог діагностує ЮРА і призначає терапевтичні засоби [6, 7]. Разом із тим у останніх дослідженнях не приділяється, на наш погляд, великої уваги оцінці еволюції захворювання на тлі терапії протягом декількох років. ЮРА належить до довічних патологічних станів, однак на сьогодні обмаль даних щодо еволюції захворювання, появи субклінічних критеріїв прогресування, динаміки суглобових змін із формування дистрофічних процесів на тлі запального процесу та відокремлення чітких часових рамок, які визначають терміни цих порушень [8, 9]. Так, питання достатньої ефективності терапії при тривалому, багаторічному перебігу захворювання залишається дискусійним, оскільки клініко-лабораторні ознаки віддалених стадій ЮРА не знайшли достатнього висвітлення в літературі.

Зазначене обумовило проведення дослідження, метою якого стало вивчення метаболізму сполучнотканинних структур відповідно до стану імунного гомеостазу на етапах еволюції ЮРА у хворих дитячого віку.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети проаналізовано 355 клінічних спостережень хворих на ЮРА з урахуванням ретро- і проспективних досліджень за 2012–2016 роки. Клінічну групу становили 117 хворих на суглобову форму віком від 2 до 18 років (у середньому $6,0 \pm 0,5$ року). Дівчаток була більшість — 71,8 %, хлопчиків — 28,2 %, їх співвідношення 2,5 : 1. Позитивність за ревматоїдним фактором була у 13 хворих (11,1 %); ураження органа зору — у 22 (18,8 %). В динаміці кількість спостережень хворих на ЮРА така: із тривалістю хвороби до одного

року — 48, від одного до двох років — 28, від трьох до чотирьох — 28, від чотирьох до п'яти років 36, від п'яти до десяти років — 53 та понад десять років — 16 спостережень.

Для встановлення діагнозу керувалися Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, наказом МОЗ України № 362 від 2005 р. від 19.07.2005 р. «Про затвердження протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей»; наказом МОЗ України № 832 від 22.10.2012 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний ідіопатичний артрит». Використовували також східноєвропейські діагностичні критерії ЮРА (1980) і діагностичні критерії для раннього ревматоїдного артриті EULAR/ACR (2010). У всіх хворих вивчена клінічна симптоматика з ретельним обстеженням опорно-рухового апарату, яке включало огляд, пальпацію суглобів, оцінку їх функціональної спроможності, визначення ступеня та стадії розвитку запального процесу.

Імунологічні дослідження проводили з вивчення клітинної, гуморальної, фагоцитарної ланки імунітету та вмісту прозапальних цитокінів — інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) та фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α). Визначали вміст субпопуляції лімфоцитів CD (clusters of differentiation, кластери диференціювання) — CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD²²⁺, концентрацію сироваткових імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, гемолітичну активність комплементу, концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їх розмірів. Фагоцитарна ланка імунітету оцінювалась з урахуванням фагоцитарної та метаболічної активності лейкоцитів крові. Вивчали кількість фагоцитуючих клітин — фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН) та фагоцитарне число (ФЧ) — середню кількість поглинутих ними мікробних тіл. Метаболічну активність фагоцитів оцінювали за показниками спонтанного та індукованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест).

Серед показників обміну сполучної тканини визначали сумарні глікозаміноглікани (ГАГ) та їх фракції, хондроїтинсульфати, активність кислоти та лужної фосфатази, оксипролін, уронові кислоти, концентрацію кальцію, фосфору, магнію в сироватці крові та екскрецію кальцію із сечею. Імунологічні та біохімічні дослідження проведено із застосуванням уніфікованих методик.

Математичні розрахунки здійснювали за допомогою пакета статистичних програм Excel і Statistics SPSS 17.0. Для визначення вірогідності відмінностей показників використовувалися параметричні й непараметричні критерії Стьюдента, Фішера, Вілкоксона — Манна — Уїтні.

Результати та обговорення

Дослідження імунного статусу дітей, хворих на ЮРА, протягом декількох років (до десяти), визначило зберігання основних закономірностей функціонування імунної системи в умовах пато-

логічного процесу, а саме: зниження Т-загальних лімфоцитів ($p < 0,001$), за рахунок як Т-лімфоцитів-хелперів ($p < 0,001$), так і Т-супресорів/цитотоксичних ($p < 0,001$) при наявності імунорегуляторних зрушень, що підтверджувалось підвищенням рівня імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$) порівняно з показниками здорових однолітків (табл. 1). Фагоцитарна ланка імунітету характеризувалась зменшенням бактерицидної активності нейтрофілів за показниками ФЧ ($p < 0,001$). Визначено збільшення показників НСТ-тесту спонтанного та індукованого ($p < 0,001$), що свідчить про підвищення антигенного навантаження на організм хворих з одночасним зменшенням показника індексу стимуляції нейтрофілів ($p < 0,001$), що характеризує зниження резервів адаптації фагоцитуючих клітин. В-ланка імунітету хворих на ЮРА характеризувалась підвищенням середнього рівня ЦІК ($p < 0,001$). Аналіз вмісту прозапальних цитокінів довів підвищення прозапальних цитокінів ІЛ-1 ($p < 0,05$) та ІЛ-6. Рівень ФНП- α був також підвищеним, але не досягав вірогідного рівня.

Аналіз стану імунологічного гомеостазу залежно від тривалості захворювання показав, що зі збільшенням стажу ЮРА протягом дитячого віку, незважаючи на отримання пацієнтами агресивного щодо імунної системи лікування, зберігаються характерні для ЮРА зміщення в окремих ланках імунітету. У Т-клітинній ланці імунітету протягом десяти ро-

ків фіксується зниження Т-загальних лімфоцитів ($p < 0,001$) за рахунок як Т-лімфоцитів-хелперів ($p < 0,001$), так і Т-супресорів/цитотоксичних ($p < 0,001$), зменшення ФЧ ($p < 0,001$), підвищення рівня НСТ спонтанного ($p < 0,001$) порівняно з показниками здорових однолітків при різній тривалості захворювання. Серед відмінностей залежно від строків хвороби встановлено підвищення рівня НСТ індукованого ($p < 0,001$) зі збільшенням тривалості хвороби. Зниження індексу стимуляції нейтрофілів спостерігалось лише на ранніх етапах і при терміні захворювання понад 5 років ($p < 0,001$) одночасно зі зниженням ФАН ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих при тривалості хвороби від трьох до п'яти років. Підвищення ЦІК ($p < 0,001$) визначено лише на ранніх етапах процесу (табл. 2). Дані закономірності підтверджують визначені кореляційні взаємозв'язки строків хвороби з імунологічними показниками: ФАН ($r = 0,44$; $p < 0,02$), ФЧ ($r = 0,41$; $p < 0,01$), рівнем ІgG ($r = -0,36$; $p < 0,05$), CD^{8+} лф ($r = -0,32$; $p < 0,05$), величиною НСТ індукованого ($r = -0,31$; $p < 0,05$), рівнем комплементу ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

Аналіз концентрації прозапальних цитокінів протягом захворювання довів зберігання підвищеного рівня ІЛ-1 β у досліджуваних як до двох, так і до п'яти років захворювання ($p < 0,05$, $p < 0,001$ відповідно). Гіперпродукцію ІЛ-6 визначено у досліджуваних усіх груп, але найбільшою вона була у хворих

Таблиця 1. Характеристика імунологічних показників у хворих на ЮРА, $M \pm t$

Показники	ЮРА	Здорові	Вірогідність відмінностей між групами (p)
CD^{3+} лф, %	49,30 \pm 0,44	61,03 \pm 0,65	< 0,001
CD^{4+} лф, %	30,29 \pm 0,39	35,84 \pm 0,53	< 0,001
CD^{8+} лф, %	18,72 \pm 0,35	24,20 \pm 0,52	< 0,001
CD^{4+}/CD^{8+}	1,69 \pm 0,05	1,55 \pm 0,04	< 0,05
CD^{22+} лф, %	18,79 \pm 0,36	19,59 \pm 0,47	
НСТсп, %	27,33 \pm 0,78	19,31 \pm 0,79	< 0,001
НСТінд, %	34,99 \pm 0,86	29,21 \pm 0,99	< 0,001
НСТінд/НСТсп	1,32 \pm 0,03	1,52 \pm 0,04	< 0,001
ФАН, %	52,39 \pm 1,02	52,94 \pm 1,47	
ФЧ	2,25 \pm 0,07	4,12 \pm 0,13	< 0,001
Компл., ум.од.	1,16 \pm 0,02	1,08 \pm 0,01	
ЦІК, г/л	1,43 \pm 0,07	1,20 \pm 0,04	< 0,05
ЦІКконст	1,18 \pm 0,03	1,17 \pm 0,03	
IgG, г/л	11,51 \pm 0,38	12,0 \pm 0,29	
IgA, г/л	1,76 \pm 0,07	1,97 \pm 0,05	
IgM, г/л	1,34 \pm 0,05	1,27 \pm 0,03	
ІЛ-1 β , пг/мл	2,25 \pm 0,18	1,83 \pm 0,28	< 0,05
ІЛ-6, пг/мл	25,21 \pm 4,74	3,95 \pm 0,64	< 0,001
ФНП- α , пг/мл	5,78 \pm 2,23	3,42 \pm 0,36	

з терміном ЮРА понад 5 років. Зниження рівня ФНП- α ($p < 0,01$) відбувалось у хворих із найбільшим терміном порівняно з показниками здорових та інших груп.

Найбільш специфічними змінами в імунологічному гомеостазі залежно від тривалості хвороби були показники вмісту IgG, рівня НСТ індукваного, ФАН, ФЧ та ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , що підтвердив ранговий дисперсійний аналіз Kruskal – Wallis ($p < 0,05$).

Зважаючи на провідне значення у розвитку дистрофічних уражень якості міжклітинного матриксу, в роботі вивчався вміст окремих білково-вуглеводних структур — основних структурних складових хрящової тканини суглобів. Відображенням стану позаклітинного матриксу є протеоглікани — біологічні макромолекули білків, до яких ковалентно приєднаний принаймні один глікозаміноглікановий ланцюг. ГАГ — лінійні нерозгалужені полімери, побудовані з дисахаридних одиниць з обов'язковим компонентом — гексозаміном (глюкозаміном або галактозаміном), що забезпечують адекватну будову матриксу сполучної тканини в умовах зросту. Тому визначення змін у структурному складі сполучнотканинних компонентів, а саме складових екстрацелюлярного матриксу, є інформативним джерелом про рівень метаболізму сполучної тканини та ступінь її деструкції [10].

Дослідження сполучнотканинних компонентів показало, що у дітей, хворих на ЮРА, відбуваються зміни співвідношень протеогліканових структур (табл. 3).

Так, у дітей із ЮРА середній показник вмісту загальних ГАГ, їх першої фракції та концентрація метаболітів ГАГ (уронових кислот) у добовій сечі вірогідно не відрізнялись від показників здорових підлітків. Разом із цим встановлено значно вищі показники загальних хондроїтинсульфатів, що більшою мірою свідчить про метаболічну активність у сполучній тканині внаслідок запального процесу. У хворих на ЮРА дітей встановлено підвищення вмісту другої (хондроїтин-4- та -6-сульфати) та третьої (кератан- та дерматансульфати) фракцій, збільшення яких характеризує розвиток дистрофічного процесу. Аналіз протеогліканового метаболізму залежно від тривалості хвороби не виявив вірогідних відмінностей, усі значення були еквівалентними (табл. 4). Одночасно при порівнянні з показниками контрольної групи найбільші відхилення відзначались на перших етапах розвитку хвороби, що, безперечно, пов'язано з активністю патологічного процесу до призначення або на перших етапах отримання протизапального лікування. У віддалені періоди захворювання найбільш значущим було зменшення показників другої фракції ГАГ ($p < 0,05$), що супроводжує дистрофічні процеси у сполучній

Таблиця 2. Характеристика імунологічних показників у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит із різним терміном захворювання, $M \pm m$

Показники	Тривалість захворювання, років			Здорові	Вірогідність відмінностей між групами (p)			
	До 2	3–5	Понад 5		2–5	3–5	4–5	2–3
CD ³⁺ лф, %	48,76 ± 0,77	49,08 ± 0,66	49,71 ± 0,81	61,03 ± 0,65	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
CD ⁴⁺ лф, %	29,57 ± 0,74	30,56 ± 0,55	30,45 ± 0,68	35,84 ± 0,53	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
CD ⁸⁺ лф, %	18,89 ± 0,64	18,38 ± 0,59	18,97 ± 0,45	24,20 ± 0,52	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
CD ⁴ /CD ⁸	1,67 ± 0,09	1,75 ± 0,08	1,64 ± 0,06	1,55 ± 0,04		< 0,05		
CD ²²⁺ лф, %	19,11 ± 0,59	18,77 ± 0,49	18,71 ± 0,61	19,59 ± 0,47				
НСТсп, %	25,30 ± 1,32	27,00 ± 1,07	29,32 ± 1,44	19,31 ± 0,79	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
НСТінд, %	31,22 ± 1,35	37,33 ± 1,26	35,90 ± 1,45	29,21 ± 0,99		< 0,001	< 0,001	< 0,001
НСТінд/НСТсп	1,28 ± 0,04	1,42 ± 0,04	1,28 ± 0,05	1,52 ± 0,04	< 0,001		< 0,001	< 0,05
ФАН, %	51,78 ± 1,54	56,51 ± 1,69	50,55 ± 1,58	52,94 ± 1,47				< 0,05
ФЧ	2,38 ± 0,11	2,22 ± 0,08	2,19 ± 0,14	4,12 ± 0,13	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Компл., ум.од.	1,16 ± 0,02	1,14 ± 0,05	1,18 ± 0,03	1,08 ± 0,01				
ЦІК, г/л	1,64 ± 0,15	1,24 ± 0,06	1,35 ± 0,10	1,20 ± 0,04	< 0,01			< 0,05
ЦІКконст	1,16 ± 0,04	1,18 ± 0,04	1,19 ± 0,05	1,17 ± 0,03				
IgG, г/л	11,93 ± 0,73	10,56 ± 0,43	11,99 ± 0,80	12,0 ± 0,29				
IgA, г/л	1,73 ± 0,10	1,83 ± 0,15	1,65 ± 0,12	1,97 ± 0,05				
IgM, г/л	1,43 ± 0,11	1,25 ± 0,07	1,37 ± 0,10	1,27 ± 0,03				
ІЛ-1 β , пг/мл	2,10 ± 0,18	2,51 ± 0,32	2,14 ± 0,40	1,83 ± 0,28				
ІЛ-6, пг/мл	27,14 ± 6,58	23,24 ± 7,66	30,93 ± 9,68	3,95 ± 0,64	< 0,001	< 0,05	< 0,01	
ФНП- α , пг/мл	3,79 ± 0,47	4,10 ± 0,55	1,32 ± 0,44	3,41 ± 0,36			< 0,001	

тканині. Стан протеогліканового обміну у дітей із ЮРА характеризувався зниженням загальних ГАГ, переважно за рахунок другої (загальних і хондроїтин-4- та -6-сульфатів) та третьої (кератан- та дерматансульфатів) фракції. Такий перерозподіл був більш характерним при тривалому, багаторічному перебігу захворювання, що є передумовою розвитку остеоартрозу в уражених суглобах. Сповільнення протеогліканового обміну у вигляді зменшення екскреції уронових кислот було більш характерним на початку захворювання і вірогідно меншим від одного до двох років тривалості терапії ($p_t < 0,05$), тобто у період найбільш сприятливої клінічної картини захворювання. Поряд із цим як відображення запальної активності хвороби отримано підвищений вміст загальних хондроїтинсульфатів крові, які відбивали наявність запального патологічного процесу.

Підтвердженням впливу тривалості та активності захворювання на обмін сполучнотканинних структур є вірогідні кореляційні зв'язки строків ЮРА з вмістом другої фракції ГАГ ($r = -0,37$; $p_t < 0,05$),

числа активних суглобів із вмістом першої фракції ГАГ ($r = 0,39$; $p_t < 0,05$) та загальних хондроїтинсульфатів ($r = 0,37$; $p_t < 0,05$). При порівнянні показників колагенолітичної активності крові з рівнем екскреції оксипроліну — основного метаболіту колагену встановлено відсутність вірогідних відмінностей, які отримані в основній групі пацієнтів, незважаючи на тривалість захворювання. На наш погляд, це зумовлено впливом протизапальної та базисної терапії, в перше чергу застосуванням метотрексату. Відомо, що метотрексат є золотим стандартом у лікуванні ЮРА, антиметаболічним препаратом із хворобомодифікуючим ефектом завдяки запобіганню саме деструкції сполучнотканинних структур. Одночасно можна констатувати збільшення екскреції оксипроліну на всіх етапах захворювання, за винятком періоду від двох до п'яти років, коли має місце сповільнення клінічної симптоматики хвороби (табл. 5). При ранговому дисперсійному аналізі Kruskal — Wallis показників обміну колагену виявлено статистично значущі відмінності параметрів

Таблиця 3. Вміст протеогліканів сполучної тканини у дітей, хворих на ЮРА, $M \pm t$

Показники	Діти із ЮРА, n = 58	Контрольна група, n = 28	Вірогідність відмінностей (p)
ГАГ, О	9,98 ± 0,93	10,01 ± 0,38	–
ГАГ ₁ , О	7,53 ± 0,44	6,83 ± 0,27	–
ГАГ ₂ , О	2,76 ± 0,53	2,01 ± 0,14	< 0,05
ГАГ ₃ , О	1,32 ± 0,15	1,21 ± 0,09	< 0,05
ХС, г/л	0,38 ± 0,04	0,12 ± 0,01	< 0,01
УК, мг/д	6,87 ± 1,71	7,46 ± 2,14	–

Таблиця 4. Показники обміну протеогліканів у хворих на ЮРА з урахуванням тривалості захворювання, $M \pm t$

Показники	Тривалість ЮРА						Здорові
	До одного року (n = 14)	Від одного до двох років (n = 11)	Від двох до трьох років (n = 11)	Від трьох до п'яти років (n = 13)	Від п'яти до десяти років (n = 34)	Усього (n = 83)	
ГАГ загальні, од.	10,53 ± 2,28	10,13 ± 0,76	11,00 ± 2,30	10,53 ± 2,28	8,67 ± 0,88 ²⁾	10,24 ± 0,47	10,01 ± 0,38
ГАГ I фракція, од.	6,76 ± 0,97	6,63 ± 0,52	6,20 ± 0,50	6,76 ± 0,97	5,93 ± 0,75	6,21 ± 0,16	6,83 ± 0,27
ГАГ II фракція, од.	2,13 ± 0,65	2,00 ± 0,21	2,75 ± 1,25	2,05 ± 0,55	1,37 ± 0,12 ³⁾	2,12 ± 0,17	2,01 ± 0,14
ГАГ III фракція, од.	1,63 ± 0,23	1,50 ± 0,21 ¹⁾	2,05 ± 0,55	1,63 ± 0,23	1,47 ± 0,19 ²⁾	1,91 ± 0,31 ⁴⁾	1,21 ± 0,09
ХС загальні, г/л	0,12 ± 0,06	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,00	0,10 ± 0,04	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,01
УК, мг/д	3,65 ± 0,91	2,53 ± 0,84 ¹⁾	3,35 ± 1,05	2,40 ± 0,60	4,20 ± 0,72	3,59 ± 0,34	7,46 ± 2,14

Примітки: ¹ — $p_t < 0,05$ — відмінності показників при тривалості ЮРА від 1 до 2 років при порівнянні з тривалістю від 2 до 3 років; ² — $p_t < 0,05$ — відмінності показників при тривалості ЮРА від 1 до 2 років при порівнянні з тривалістю від 5 до 10 років; ³ — $p_t < 0,05$ — відмінності показників при тривалості ЮРА від 3 до 5 років при порівнянні з тривалістю від 5 до 10 років; ⁴ — $p_t < 0,05$ — відмінності показників хворих на ЮРА зі здоровими дітьми.

залежно від тривалості хвороби, що вказує на специфічність змін у метаболізмі колагену протягом захворювання ($p < 0,05$).

Розвиток будь-якого патологічного стану може супроводжуватися дисбалансом макро- або мікроелементів внаслідок порушення регуляторних механізмів і виникнення компенсаторно-захисних реакцій організму.

Дослідження вмісту основних мінералів сполучної тканини виявило вірогідно нижчі рівні кальцію ($p < 0,05$) і магнію ($p < 0,05$) крові та підвищення екскреції фосфору ($p < 0,05$) у хворих на ЮРА дітей, а також гендерні відмінності. Так, зміщення у метаболізмі кальцію були більш вираженими у хлопчиків ($p < 0,05$), а магнію і фосфору — у дівчат ($p < 0,05$). Це підтверджують кореляційні зв'язки статі пацієнтів з концентрацією у крові кальцію ($r = 0,64$; $p < 0,02$) і екскреції фосфору із сечею ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

Аналіз змін у вмісті неорганічних компонентів залежно від тривалості хвороби виявив незначне зниження втрати організмом фосфору у період від трьох до п'яти років тривалості ЮРА, що, напевно, більшою мірою було пов'язано з отриманим лікуванням на цьому етапі. Участь основних макроелементів у дезорганізації сполучної тканини при тривалому запальному процесі доводять кореляційні зв'язки тривалості хвороби і показниками екскреції фосфору з сечею ($r = -0,44$; $p < 0,05$).

Значущість змін біохімічного гомеостазу у хворих на ЮРА дітей підтверджує багатогранність кореляційних взаємовідносин між показниками імунної системи та сполучнотканинного метаболізму. Встановлені вірогідні зв'язки між такими параметрами: кальцій крові й загальні Т-лімфоцити ($r = 0,61$; $p < 0,01$), НСТ індукований ($r = 0,58$; $p < 0,02$) і рівень ФНП- α ($r = 0,94$; $p < 0,001$); магній крові й рівень ЦІК ($r = 0,54$; $p < 0,03$), фосфор крові та Т-хелпери ($r = 0,42$; $p < 0,05$), Т-супресори ($r = 0,43$; $p < 0,05$) хондроїтинсульфати крові та ФЧ ($r = 0,65$; $p < 0,001$), Т-супресори ($r = -0,84$; $p < 0,001$), компонент ($r = 0,62$; $p < 0,01$), IgG ($r = 0,50$; $p < 0,05$) та ІЛ-6 ($r = 0,44$; $p < 0,05$); екскреція оксипроліну і ФАН ($r = 0,45$; $p < 0,05$), спонтанний НСТ-тест ($r = -0,60$; $p < 0,02$) та НСТ індукований ($r = -0,56$; $p < 0,01$); рівень загальних ГАГ і рівень ЦІК ($r = 0,57$; $p < 0,02$), Т-супресори ($r = 0,69$; $p < 0,01$), уміст IgM ($r = 0,47$; $p < 0,05$) 3-ї фракції ГАГ та Т-супресори ($r = 0,49$; $p < 0,05$), рівень ЦІК ($r = 0,91$; $p < 0,001$). Аналіз змін імунобіохімічних співвідношень на різних етапах еволюції патологічного процесу виявив зміни кількості та характеру взаємозв'язків між показниками сполучнотканинного метаболізму й імунологічного гомеостазу (табл. 6–8).

Так, на перших етапах розвитку ЮРА в утворенні патогенетичних взаємозв'язків переважали значення протеолітичних ферментів. Практично всі пара-

Таблиця 5. Показники обміну колагену у хворих на ЮРА з урахуванням тривалості захворювання, $M \pm m$

Показники	Тривалість ЮРА						Здорові
	До одного року (n = 14)	Від одного до двох років (n = 11)	Від двох до трьох років (n = 11)	Від трьох до п'яти років (n = 13)	Від п'яти до десяти років (n = 34)	Усього (n = 83)	
Колагенолітична активність крові, мкмоль/л/год	12,25 ± 7,35	17,77 ± 4,60	8,47 ± 5,11	12,11 ± 6,35	10,25 ± 3,20	13,10 ± 0,91	8,27 ± 1,49
Екскреція оксипроліну	37,0 ± 11,38	32,33 ± 10,81 ¹	36,00 ± 12,00	23,50 ± 10,38	46,33 ± 8,25	43,65 ± 5,38 ²	27,30 ± 11,50

Примітки: ¹ — $p_t < 0,05$ — відмінності показників при тривалості ЮРА від 1 до 2 років при порівнянні з тривалістю від 2 до 3 років; ² — $p_t < 0,05$ — відмінності показників загальної групи хворих на ЮРА зі здоровими дітьми.

Таблиця 6. Кореляційні взаємозв'язки показників лімфоцитарної, фагоцитарної та гуморальної ланок імунітету зі сполучнотканинними компонентами (r) при тривалості хвороби до двох років

Показники	Компл., 0	ЦІК, г/л	ІЛ-1, нг/мл	ІЛ-6, нг/мл	ФАН, %
Активність еластази, мкмоль/л/год	–	–	0,89 ²	–	–
Інгібітори еластази, г/л	-0,91 ³	0,89 ³	–	0,89 ¹	-0,77 ¹

Примітки: ¹ — $p < 0,05$, ² — $p < 0,02$, ³ — $p < 0,01$ — вірогідність кореляційних зв'язків між параметрами біохімічного й імунологічного гомеостазу.

метри, що вивчались, залучались при тривалості від трьох до п'яти років, підтверджуючи багатокомпонентність патологічного процесу. Системоутворюючими показниками на даному етапі захворювання виявились концентрації кальцію та фосфору крові, меншою мірою — показники обміну колагену. Поодинокі зв'язки утворювались за участю хондроїтинсульфатів та загальних ГАГ, магнію крові та рівня активності еластази. Це може бути підставою для формування в цей період остеопенічного синдрому та дистрофічних процесів у сполучній тканині. При тривалості хвороби понад п'ять років серед біохімічних показників у створенні зв'язків домінували

компоненти, які характеризують структурний склад протеогліканів і вміст магнію крові, що свідчить про важливість саме цих відхилень у подальшому прогресуванні структурних змін у суглобах. Серед імунологічних показників найбільша залежність із біохімічними параметрами виявилась у показників клітинної ланки імунітету, тобто Т-супресорів, які найбільше обумовлюють біохімічно-імунологічну інтеграцію в розвитку захворювання. З іншого боку, велика кількість множинних кореляційних залежностей на більш віддалених етапах хвороби свідчить про нестабільність систем організму в умовах розвитку захворювання, що призводить до відсутності

Таблиця 7. Кореляційні взаємозв'язки показників лімфоцитарної, фагоцитарної та гуморальної ланок імунітету із сполучнотканинними компонентами (r) при тривалості хвороби від трьох до п'яти років

Показники	IgG	IgA, г/л	IgM, г/л	ЦІК, г/л	CD ³⁺ , %	CD ²²⁺ , %	ФЧ, абс.	ФАН, %	ІЛ-6	ФНП
ХС, од.	–	–	–	–	–0,99 ¹	–	–	–	–	–
ГАГ, од.	–	–	–	–	–0,96 ¹	–	–	–	–	–
ОП, мг/д	–	–	–	–	–	–	–0,99 ¹	–0,98 ¹	–	–
Кальцій крові, ммоль/л	–	0,96 ¹	0,96 ¹	–0,94 ¹	–	–	–	–	–0,98 ¹	–0,99 ³
Фосфор крові, ммоль/л	–	0,95 ¹	–	–	–	–0,96 ¹	–	–	–0,92 ¹	–0,95 ¹
Магній крові, ммоль/л	–0,99 ¹	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Лужна фосфатаза, од.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Колагенолітична активність крові, мкмоль/л/год	–0,74 ¹	–	–	0,74 ¹	–	–	–	–	–	–
Активність еластази, мкмоль/л/год	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,93 ²
Інгібітори еластази, г/л	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примітки: ¹ – $p < 0,05$, ² – $p < 0,02$, ³ – $p < 0,01$ – вірогідність кореляційних зв'язків між параметрами біохімічного й імунологічного гомеостазу.

Таблиця 8. Кореляційні взаємозв'язки показників лімфоцитарної, фагоцитарної та гуморальної ланок імунітету із сполучнотканинними компонентами (r) при тривалості хвороби понад п'ять років

Показники	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л	Компл., О	ЦІК, г/л	CD ⁸⁺ , %	CD ³⁺ , %	CD ⁴⁺ , %	ФЧ, абс.	ФАН, %
ХС, од.	0,68 ¹	–	–	–0,79 ²	–	–0,84 ³	–	0,69 ¹	0,79 ²	–
ГАГ, од.	–	–	–	–	0,77 ¹	–0,91 ³	–	–	–	–
ГАГЗ, од.	–	–	–	–	0,85 ²	–0,68 ¹	–	–	–	–
УК, мг/д	0,74 ¹	0,75 ¹	–	–	–	0,84 ¹	–	–	–	–
ОП, мг/д	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–0,87 ³
Фосфор сечі, г/д	–	–	0,69 ¹	–	–	–	–	–	–	–
Кальцій крові, ммоль/л	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Магній крові, ммоль/л	–	–	–	–0,69 ¹	–	0,61 ¹	–0,63 ¹	–	–	–

Примітки: ¹ – $p < 0,05$, ² – $p < 0,02$, ³ – $p < 0,01$ – вірогідність кореляційних зв'язків між параметрами біохімічного й імунологічного гомеостазу.

достатнього рівня компенсації при виникненні змін окремих параметрів метаболізму. Це може бути передумовою подальшого прогресування дистрофічних змін у сполучнотканинних структурах.

Висновки

1. Проведені дослідження підтвердили наявність дисбалансу усіх ланок імунітету, який відображає імунокомплексний характер розвитку ЮРА, та виявили значні зміни структурних компонентів сполучної тканини у дітей з ЮІА у вигляді зниження вмісту загальних ГАГ, накопичення дерматан- і кератансульфатів, підвищення їх екскреції.

2. Структурний дисбаланс ГАГ крові свідчить про наявність метаболічної активності сполучної тканини внаслідок запального процесу з можливим розвитком дистрофічних змін уже в дитячому віці у хворих з ЮРА і подальшим формуванням вторинного остеоартрозу.

3. Висока активність захворювання є основним предиктором розвитку дистрофічних змін при ЮІА, що підтверджується численними кореляційними взаємозв'язками показників обміну протеогліканів і неорганічних елементів і параметрів імунологічного гомеостазу крові.

4. Вираженість метаболічного дисбалансу протеогліканів залежить від тривалості ЮІА і має найбільш несприятливі періоди в перші 1,5 року і через 3–5 років від початку захворювання. Виявлені зміни служать підставою для проведення медикаментозної корекції біохімічного складу сполучнотканинних структур з метою профілактики розвитку вторинних дистрофічних змін в уражених суглобах у дітей з ЮІА, а також можуть відображати недостатню ефективність проведеного лікування і збереження субклінічної активності запалення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. James RA, Wedderburn LR. Modern management of juvenile idiopathic arthritis. *Prescriber*. 2016;27(6):37-43. doi:10.1002/psb.1472.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2138-49. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60244-4.
3. Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):301-27. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.014.
4. Berard R. Approach to the child with joint inflammation. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):245-62. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.003.
5. Aguiara F, Brito I. Structural damage to the hip in systemic juvenile idiopathic arthritis: A case of regression with Anakinra. *Reumatol Clin*. 2017 Mar - Apr;13(2):118-119. doi: 10.1016/j.reuma.2015.12.007.
6. Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:31-3. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.009.
7. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011 Jun;10(8):482-9. doi: 10.1016/j.au-rev.2011.02.001.
8. Boyko YaY. Long-term consequences of juvenile idiopathic arthritis: results of observation of 70 patients. *Ukrain's'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2014;2:67-72. (in Ukrainian).
9. Pan'ko NA. Prognosis of juvenile arthritis evolution in the first year of the process. *Sovremennaya pediatriya*. 2013;6:134-137. (in Ukrainian).
10. Winsz-Szczotka K, Kuźnik-Trocha K, Komosińska-Vas-sev K, Jura-Półtorak A, Olczyk K. Laboratory Indicators of Ag-grecan Turnover in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Dis Markers*. 2016;2016:7157169. doi: 10.1155/2016/7157169.

Отримано 05.01.2018 ■

Шевченко Н.С.^{1,2}, Лебедь І.С.^{1,2}, Кашкалда Д.А.¹, Нелина І.Н.¹, Зайцева Е.Н.¹

¹ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», г. Харків, Україна

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, г. Харків, Україна

Взаимосвязь нарушений биохимического и иммунологического гомеостаза у больных ювенильным ревматоидным артритом с учетом длительности заболевания

Резюме. Актуальность. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к пожизненным патологическим состояниям. Поэтому актуальными являются исследования, изучающие закономерности его развития, функционирования метаболических систем, развитие дистрофических изменений на фоне воспалительного процесса. **Цель.** Изучение особенностей метаболизма соединительнотканых структур с учетом состояния иммунного гомеостаза на этапах эволюции ЮРА у больных детского возраста. **Материал и методы.** Изучены особенности структурного состава компонентов соединительной ткани, содержания микроэлементов, иммунологического гомеостаза у детей с ЮРА. Проанализированы 355 клинических наблюдений больных ЮРА с учетом ретро- и проспективных исследований за 2012–2016 годы. Клиническая группа составила 117 больных суставной формой ЮРА в возрасте от 2 до 18 лет (в среднем $6,0 \pm 0,5$ года). **Результаты.** Исследование иммунного статуса выявило снижение уровня Т-общих лимфоцитов ($p < 0,001$),

Т-лимфоцитов-хелперов ($p < 0,001$), Т-супрессоров/цитотоксических ($p < 0,001$), повышение иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$), уменьшение бактерицидной активности нейтрофилов ($p < 0,001$), увеличение показателей теста з нитросиним тетразолием и снижение показателя индекса стимуляции нейтрофилов ($p < 0,001$), повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$). Анализ содержания провоспалительных цитокинов показал повышение уровня интерлейкина-1 (ИЛ-1) ($p < 0,05$) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Определена зависимость иммунологических показателей от длительности болезни. Установлено повышение содержания хондроитин-4- и -6-сульфатов и кератан- и дерматансульфата крови. Наибольшие отклонения отмечались на первых этапах развития болезни, что связано с активностью патологического процесса до назначения или на первых этапах получения противовоспалительного лечения. В отдаленные периоды заболевания происходит уменьшение общих гликозаминогликанов, хондрои-

тин-4- и -6-сульфатов, замедление экскреции уроновых кислот ($p_1 < 0,05$). Анализ изменений в содержании неорганических компонентов в зависимости от продолжительности болезни обнаружил незначительное снижение потери организмом фосфора в период от трех до пяти лет длительности ЮРА. Анализ отклонений иммунобиохимических соотношений на разных этапах эволюции патологического процесса обнаружил изменения количества и характера взаимосвязей между показателями соединительнотканного метаболизма и иммунологического гомеостаза. **Выводы.** Высокая активность заболевания является основным предиктором развития дистрофических изменений, что подтверждается многочисленными

корреляционными взаимосвязями показателей обмена соединительной ткани и иммунологических параметров. Наиболее неблагоприятными периодами являются первые 1,5 года и через 3–5 лет от начала заболевания. Выявленные изменения служат основанием для проведения медикаментозной коррекции биохимического состава соединительнотканых структур с целью профилактики развития вторичных дистрофических изменений в пораженных суставах у детей с ЮРА, а также могут отражать недостаточную эффективность проводимого лечения и сохранение субклинической активности воспаления. **Ключевые слова:** ювенильный артрит; дети; метаболизм соединительной ткани; иммунологические параметры

N.S. Shevchenko^{1,2}, I.S. Lebec^{1,2}, D.A. Kashkald¹, I.M. Nelina¹, J.M. Zajceva¹

¹State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Interrelations of impaired biochemical and immunological homeostasis in patients with juvenile rheumatoid arthritis taking into account the disease duration

Abstract. Background. Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is a life-long pathological condition. Therefore, the study of the mechanisms of its development, the metabolic systems functioning, the formation of dystrophic changes on the background of the inflammatory process is relevant. The purpose of the work was to study the features of metabolism of connective tissue structures depending on the state of immune homeostasis at the stages of evolution of the JRA in pediatric patients. **Material and methods.** The peculiarities of the structural composition of the connective tissue components, the content of trace elements, and immunological homeostasis in children with JRA were studied. Three hundred fifty-five clinical observations of JRA taking into account retro- and advanced studies for 2012–2016 were analyzed. The clinical group consisted of 117 arthritis patients aged 2 to 18 years (average 6.0 ± 0.5 years). **Results.** Investigation of immune status determined the decreased T-common lymphocytes ($p < 0.001$), T-lymphocytes-helper ($p < 0.001$), T-suppressors/cytotoxic ($p < 0.001$) immuno-regulatory index ($p < 0.05$), reduction of bactericidal neutrophil activity ($p < 0.001$), increase in NST test and decrease in the index of stimulation of neutrophils ($p < 0.001$), elevated circulating immune complexes ($p < 0.001$). Analysis of proinflammatory cytokines content showed an increased IL-1 ($p < 0.05$) and IL-6 level. The study demonstrated the dependence of immunological parameters on disease duration and increased chondroitin-4- and -6-sulfates and blood keratin and dermatan sulfates. The largest deviations were noted at

the early stages of the disease, which is undoubtedly related to the activity of the pathological process prior to the anti-inflammatory treatment initiation or at its early stages. The long-term periods of the disease are associated with decrease in the total glycosaminoglycanase, chondroitin-4- and chondroitin-6-sulfates, and the decreased excretion of uronic acid ($p_1 < 0.05$). The analysis of changes in the content of inorganic components, depending on the disease duration, revealed a slight decrease in phosphorus loss in the JRA period within 3–5 years. The analysis of deviations in immuno-biochemical correlations at different stages of the pathological process evolution revealed changes in the number and nature of the relationship between the parameters of connective tissue metabolism and immunological homeostasis. **Conclusions.** High activity of the disease is the main predictor of the dystrophic changes development, which is confirmed by numerous correlation interactions of the parameters of connective tissue metabolism and immunological parameters. The most unfavorable periods are the first 1.5 years and 3–5 years from the disease onset. The revealed changes requires medical correction of the biochemical composition of the connective tissue structures in order to prevent the development of secondary dystrophic changes in the affected joints in children with JRA, and may also reflect the inadequate effect of treatment and maintaining of subclinical activity of inflammation.

Keywords: juvenile arthritis; children; connective tissue metabolism; immunological parameters