

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ – В огляді літератури представлені пріоритетні напрямки розвитку уявлення про етіопатогенез ювенільного ревматоїдного артриту сьогодення. Розглядають роль спадковості, інфекційних чинників, психосоціальних та екологічних факторів у формуванні захворювання. Детально описано особливості функціонування клітинної та гуморальної ланок імунітету, вплив ендотеліальної дисфункції та порушення процесів апоптозу на подальший перебіг ювенільного ревматоїдного артриту.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТА – В обзоре литературы представлены приоритетные направления развития представления о этиопатогенезе ювенільного ревматоїдного артрита сегодня. Рассматривается роль наследственности, инфекционных, психосоциальных и экологических факторов при возникновении заболевания. Подробно описаны особенности функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета, влияние эндотелиальной дисфункции и нарушения процессов апоптоза на дальнейший ход ювенільного ревматоїдного артрита.

MODERN CONCEPTIONS OF ETIOPATHOGENESIS OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS – On the submitted literature review there are represented the priorities directions of understanding the etiopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis at present. The role of heredity, infectious factors, psychosocial and environmental factors in forming of the disease is considered. The peculiarities of functioning of cellular and humoral immunity, the impact of endothelial dysfunction and disorder of apoptosis on further course of juvenile rheumatoid arthritis are described in details.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, етіопатогенез, діти.

Ключевые слова: ювенільный ревматоїдный артрит, этиопатогенез, дети.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, etiopathogenesis, children.

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – хронічне запальне захворювання суглобів невідомої етіології з переважним ураженням периферичних суглобів за типом прогресуючого симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту, що характеризується складним автоімунним патогенезом, неухильно прогресуючим перебігом, можливим залученням у процес внутрішніх органів і частим розвитком інвалідності у дітей [1].

Незважаючи на значну тривалість перебігу ЮРА в історичному ракурсі та досить високу його поширеність у світі, лише протягом останніх двох десятиріч вдалось отримати ряд принципово нових даних про етіологію і клітинно-молекулярні механізми розвитку запально-деструктивних змін у суглобах. Результати таких досліджень дають можливість впроваджувати в клінічну практику зовсім нові, значно ефективніші методи лікування [2, 3].

Етіологія ЮРА до сьогодні залишається не встановленою. Прийнято вважати, що захворювання розвивається у генетично скомпрометованих дітей під дією різноманітних зовнішніх чи внутрішніх чинників –

інфекції, травми, стреси, медикаментозні втручання, вікові зміни гормонального статусу [4, 5].

Встановлений факт сімейної агрегації ревматоїдного артриту (РА). У близьких хворих родичів артрит розвивається у 3–8 % випадків. Відносний ризик розвитку РА у монозиготних близнюків у 12–62 разів вищий, ніж у непов'язаних родинними зв'язками індивідумів [6].

Використання методів молекулярної біології дозволило виявити генетичну схильність до розвитку різних захворювань, у якій важливу роль відіграє HLA (Human Leukocyte Antigen). Встановлено, що HLA-DR алелі, такі як DR1 (DRA*0101, DRB1*0101), окремі субтипи DR4 (DRA*0101, DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0408) і DR10 (DRA*0101, DRB1*1001) корелюють із клінічними проявами та перебігом РА [7, 8]. У Північній Європі ЮРА асоціюється з HLA-DR4, а у Південній Європі та інших континентах – з HLA-DR1 та HLA-DR10 алелями. Оскільки HLA-DR клас бере участь у процесі представлення антигенів CD4+ Т-лімфоцитам, закономірно вважати, що РА-асоційовані поліпептиди регулюють імунну відповідь на дію факторів зовнішнього середовища і значною мірою визначають розвиток захворювання [9].

У дослідженнях доведено, що алель HLA-DR4 корелює із рівнями ревматоїдного фактора (РФ) та антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), зумовлюючи, таким чином, значно тяжчий перебіг захворювання [10]. У позитивних за РФ хворих на ЮРА ген HLA-DR4 виявляють у середньому в 50–55 %, тоді як при серонегативному ЮРА та у здоровій популяції – в 20–25 % випадків. Цікавим є той факт, що у РФ-позитивних пацієнтів у 71-й позиції субтипу HLA-DRB1 амінокислотний залишок представлений лізином, тоді як у РФ-негативних це положення заміщене аргініном [11].

Встановлено, що співвідношення DR4/DR1 має місце лише у 40–50 % хворих. Цей факт говорить на користь того, що інші, ще неідентифіковані гени, можуть визначати схильність до розвитку ЮРА та особливості його перебігу. Сюди можна віднести ген, який кодує туморнекротичний фактор α (TNF- α) і знаходиться в межах HLA, специфічні гени імуноглобулінів, у тому числі, імуноглобуліну, що зв'яже Fc-рецептори. Також є відомості про генетичні асоціації і з іншими локусами цитокінів – інтерлейкіну (IL)-1, IL-3, IL-4, IL-10, кортикотропін-релізінг фактором [12, 13]. Загалом вважають, що генетичний вклад в етіологію ЮРА відносно малий – у межах 15–30 % [13].

До сьогодні роль РА-епітопу, представленого амінокислотними послідовностями в HLA-DRB1 ланцюзі, у розвитку ЮРА до кінця не вивчено. Можливо, цій епітопу з високим ступенем афінності специфічно зв'язує пептид суглобової тканини, що веде до розвитку автоімунного артриту. Встановлено, що HLA має здатність змінювати напрям проліферації Т-клітин у тимусі, а сам РА-епітоп вибирає Т-клітини, специфіч-

но споріднені до суглобових антигенів [14]. Хоча жодний аутоантиген в патогенезі ЮРА остаточно не ідентифікований, доведено, що білки більшості гіпотетичних “збудників” захворювання містять пептидні фрагменти, які можуть зв’язуватись з РА-епітопом HLA-DR. Існують окремі повідомлення про те, що РА-епітоп може виконувати роль самостійного антигену [15].

Багаточисельні експерименти, направлені на виявлення бактеріальних збудників ЮРА, не стали успішними. Разом з тим, деякі сучасні автори не розглядають відсутність даних, що підтверджують безпосередню участь бактерій у патогенезі РА, як остаточно заперечення бактеріальної етіології даного захворювання. Концепція підтримується ефективною терапією тетрациклінами, виявленою ще в 1947 році, що підтверджено плацебо-контролюючими подвійними сліпими дослідженнями [16].

Участь вірусів в етіології ЮРА стали активно вивчати після невдалих пошуків бактеріального агента та вслід за появою нових лабораторних технологій. Серед вірусів, як можливих пускових механізмів ЮРА, широко обговорюють роль сімейства *Herpesviridae*, перш за все вірусу Епштейна–Барр, цитомегаловірусу, а також Т-лімфотропного вірусу людини 1 типу, вірусів гепатиту В і С [17, 18]. Отримані результати дають змогу вважати, що віруси здатні первинно пошкоджувати тканини організму і запускати процеси імунного запалення синавії. Таким чином, вони можуть бути лише однією з причин розвитку ЮРА.

Великий інтерес серед наукового кола тривалий час має гіпотеза “молекулярної мімікрії” або “молекулярної подібності”, згідно з якою інфекційні антигени можуть сприяти розвитку аутоімунних порушень, що зумовлено схожістю пептидних послідовностей у структурі мікроорганізму та тканині хазяїна. Гіпотезу підтверджує думка про те, що 90 % генів системи HLA є близькими до генів деяких бактерій [19]. Так, наприклад, імунодомінантний епітоп цитрулінової альфа-енолази може викликати cross-реактивацію з бактеріальною енолазою [20].

Зважаючи на відсутність надійних доказів наявності якого-небудь артритогенного антигену і виявлення поліморфізму, що асоціюється з РА набором HLA генів, на сучасному етапі домінуючою є точка зору, що HLA тип визначає особливості перебігу хвороби, а не його виникнення [21].

Останніми роками широко обговорюють роль психосоціальних та екологічних факторів, як можливих етіологічних чинників ЮРА. Результати проведених досліджень більше свідчать про їх вплив на перебіг захворювання, аніж на маніфестацію [22, 23].

На відміну від етіології, патогенез ЮРА вивчений достатньо, а відомості про нього менш суперечливі. Сьогодні ЮРА розуміють як імунозалежне захворювання з аутоімунним компонентом, про що свідчать наступні факти: генетичний зв’язок із комплексом HLA; інфільтрація синавіальної оболонки імунокомпетентними клітинами; наявність у крові та синавіальній рідині різних типів РФ; В-клітиннозалежний механізм позасуглобових уражень; ефективність імуносупресивної терапії.

Усі сучасні гіпотези патогенезу ЮРА висвітлюють-ся двома концепціями – Т-клітинно-цитокіновою і не-

імунною. Згідно з першою із них активовані специфічним антигеном Т-клітини беруть участь у формуванні клітинної кооперації, яка складається з лімфоцитів, макрофагів, моноцитів, фібробластів, дендритних та інших клітин і, продукуючи цитокіни, індукує розвиток пануса та контролює перебіг хронічного запалення в суглобі. Друга концепція припускає головну роль у процесі деструкції суглобового хряща неімунних механізмів, а саме атипового, генетично зміненого синовіоцита, що відповідає за пухлиноподібний ріст пануса. Деякі автори схильні вважати, що дані концепції нерозривно доповнюють одна одну, відображаючи таким чином ранню і пізню стадії захворювання [23, 24].

Рушійним фактором розвитку ЮРА є проникнення в порожнину суглоба екзогенного чи ендогенного антигену. Він фагоцитуються макрофагами і дендритними клітинами, після чого його активні пептиди виводяться на поверхню цих клітин. У відповідь антиген, що має зв’язок із генами HLA-DR, презентується Т-лімфоцитам, і, у першу чергу, CD4+ [25, 26]. Сенсibilізовані Т-клітини шляхом прямих міжклітинних взаємодій і продукції цитокінів активують макрофаги та фібробласти, які перш за все продукують прозапальні цитокіни, стимулюють проліферацію тих же Т-лімфоцитів, а також цілого ряду інших імунокомпетентних клітин (моноцитів, синовіоцитів, хондроцитів, ендотеліоцитів) [27].

Пошкодження антигеном лізосомального апарату клітин суглобових тканин супроводжується звільненням лізосомальних ферментів, утворенням денатурованих імуноглобулінів, які індукують продукцію специфічних антитіл – РФ. Основним субкласом РФ є Ig G4, однак зустрічаються й інші підтипи Ig G, а також Ig M, Ig A, Ig E. Наявність або відсутність РФ у сироватці крові визначає дві форми хвороби, зовсім різні за тяжкістю та прогнозом. Для серопозитивної форми ЮРА характерні складні імунорегуляторні порушення, виражені деструктивні зміни кісток і хрящів, вісцерити, швидке прогресування хвороби, тоді як серонегативна форма має більш сприятливий перебіг [28].

Доведено, що специфічність РФ є дуже низькою – його виявляють у сироватці крові не лише при ЮРА, але й інших ревматичних захворюваннях, хронічних інфекціях, хворобах легень, злоякісних новоутвореннях, первинному біліарному цирозі та в похилому віці. Окрім цього, на момент дебюту ЮРА майже усі пацієнти є серонегативними за РФ, і лише через рік серопозитивними стають близько 15–20 % хворих [29].

З невідомих причин РФ перетворюється в аутоантигени, які в умовах імунодефіциту Т-супресорів стимулюють продукцію В-клітинами антитіл груп Ig M, Ig G, Ig A, Ig E. Такі аутоантитіла утворюють з аутоантигеном циркулюючі імунні комплекси, які накопичуються в синавіальній оболонці суглобів, викликають підвищення активності медіаторів запалення, порушують мікроциркуляцію, активують хемотаксис лейкоцитів і процеси власного фагоцитозу з участю лейкоцитів та макрофагів [30].

На сучасному етапі інтенсивно вивчають роль АЦЦП у патогенезі ЮРА. АЦЦП – аутоантитіла, що взаємодіють із синтетичними пептидами, які містять атипову амінокислоту цитрулін. Фізіологічна роль такої взає-

модії – цитрулінування, найбільш ймовірно полягає у виконанні важливої ролі щодо підготовки внутрішньоклітинних білків до деградації під час апоптозу, а також у регуляції транскрипції через цитрулінування гістонів [31]. Досі вивчено лише декілька білків ссавців, що можуть підлягати цитрулінуванню (філагрин, трихогіалін, основний білок мієліну), проте жодного із них у синовіальній тканині не виявлено – їх роль в утворенні АЦЦП при ЮРА є суперечливою. Окремі науковці вважають, що при апоптозі в патологічних умовах цитрулювання можуть підлягати і деякі інші клітинні білки (віментин, альфа- та бета-ланцюги фібрину) [32].

Проведено цілий ряд досліджень щодо оцінки чутливості АЦЦП у діагностиці ЮРА, отримані результати становили від 2 до 29 %. У дітей з РФ позитивним поліартритом частота виявлення АЦЦП була значно вища, ніж при серонегативному варіанті ЮРА, і складала від 12,5 до 100 % [33, 34].

Розвиток ЮРА супроводжується значними змінами в субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові. Першу за все підвищується рівень співвідношення CD4/CD8 позитивних лімфоцитів за рахунок збільшення CD4+ лімфоцитів і зниження кількості CD8+ клітин у периферичній крові. Такі зміни пояснюються активною міграцією лімфоцитів, що експресують молекули адгезії у вогнища ревматоїдного запалення [35].

Велику роль у становленні автоімунного запалення відіграють Т-хелпери 1 та 2 типів. Переважання першої популяції (фенотипічні ознаки CD3+CD5+CD7+CD4+CD45RO+CD26+, рецептори хемокінів CXCR4, CCR5), що продукують IL-1, IL-6, γ -інтерферон, характерне для гострого періоду хвороби. І, навпаки, переважання Т-хелперів 2 типу (CD3+CD5+CD7+/-CD4+CD45RO+CD26-, рецептор хемокіну CCR3), які секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, сприяють зниженню активності запального процесу [36].

Встановлено, що існує група регуляторних Т-клітин CD4⁺CD45RB^{high}, яка через активний домінуючий механізм викликає периферичну толерантність організму до розвитку автоімунних захворювань [37]. Введення CD4⁺CD45RB^{high} Т-клітин здорових мишей хворим викликає зворотний розвиток артриту в експерименті, що може бути куповане інфузією CD4⁺CD45RB^{low} Т-клітин. Отримані дані є перспективними в плані пошуків нових методів лікування ЮРА [38].

Однією із ключових ланок патогенезу ЮРА вважають дисбаланс цитокінів, що зумовлює ранню хронізацію та невпинне прогресування запально-деструктивного процесу, відповідає за локальні та системні прояви хвороби. Вивченню IL-1, IL-6, IL-8 та TNF- α приділяють особливу увагу, адже їх продукція корелює зі ступенем активності хвороби [39].

IL-1 та TNF- α є центральними прозапальними цитокінами, що відповідають за формування деструктивного клітинно-гуморального потенціалу в синовіальній оболонці. У низці експериментальних досліджень встановлено, що IL-1 і TNF- α при введенні експериментальним тваринам у суглоб проявляють синергічну дію, викликаючи розвиток транзиторного синовіту з лейкоцитарною інфільтрацією [40]. Однією із причин такої інфільтрації є здатність цих цитокінів

посилювати накопичення молекул адгезії (ICAM-1, ELAM-1 і U-CAM) на мембранах ендотеліоцитів та індукувати синтез хемотаксичних факторів (IL-8, моноцитарний активуючий фактор) [41]. Окрім цього, дані цитокіни стимулюють фактор росту фібробластів [42] і простагландину E2, як одного із найважливіших медіаторів запалення [43].

Активність IL-1 у фізіологічних умовах збалансована антагоністом IL-1-рецептора (IL-1ra), появу якого вважають основним чинником негативної зворотної регуляції гострофазової відповіді [44]. У свою чергу, синтезу IL-1ra сприяє протизапальний цитокін IL-4, що гальмує активність TNF- α . Дефіцит IL-4 розглядають як один із факторів ранньої хронізації ревматоїдного синовіту [45].

Принципово важливим є те, що TNF- α синтезується клітинами, які виявляються у великій кількості на межі між панусом та суглобовим хрящем – у тій зоні, з якої розпочинається деструкція суглоба при ЮРА [46]. TNF- β та IL-1 є індукторами синтезу ще одного прозапального цитокіну – IL-6. Цей процес супроводжується посиленням синтезом молекул II класу HLA на мембранах клітин організму, що можна розглядати як початок розвитку автоімунного процесу.

IL-6 має здатність пригнічувати секрецію TNF- α та IL-6, активує продукцію печінкою білків гострої фази запалення – С-реактивного білка і фібриногену [47]. Також встановлено, що рівень IL-6 в сироватці крові залежить від віку на момент дебюту ЮРА та дефіциту стероїдних статевих гормонів [48]. Цей факт вдало пояснює в'ялий перебіг ЮРА у дітей та переважачою поширеність його серед осіб жіночої статі.

В окремих дослідженнях було показано, що клінічні симптоми ЮРА, які характеризуються циркадними ритмами зі скутістю та больовим синдромом переважно в ранковий час, зумовлені підвищеною продукцією прозапальних цитокінів вночі та раннім ранком, коли кількість кортизолу в периферичній крові знижена. Існує позитивна погодинна кореляція між рівнем IL-6 та адренокортикотропного гормону/кортизолу, причому зміни рівнів адренокортикотропного гормону і кортизолу випереджують IL-6 на 1–2 год відповідно. Максимальний рівень IL-6 у крові визначають між 4 та 6 год, тоді як рівень кортизолу невідповідно нормальний, рідше знижений [49]. Отримані дані дозволяють говорити про порушення взаємодії між IL-6 та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничково-залоною системою при ЮРА.

Протягом останніх років було доведено взаємозв'язок між активністю запалення при ЮРА та остеопорозом. TNF- α та IL-6 викликають гіперактивацію остеокластів, що веде до генералізованої втрати кісткової маси [50].

Успіх лікування ЮРА інгібіторами TNF- α та IL-1 стимулював інтерес до вивчення ролі інших цитокінів. Встановлено, що IL-8 підвищує перекисне окиснення ліпідів і вивільнення лізосомальних ферментів, а його надлишок асоціюється з надмірно високою хемотаксичною активністю нейтрофілів [51]. IL-15 і IL-18 можуть активувати Т-лімфоцити, які, у свою чергу, активують макрофаги та підвищують продукцію TNF- α . Пригнічення активності IL-15 і IL-18 поліпшує перебіг артриту в моделі захворювання у гризунів [52]. IL-17 є

важливим Т-залежним інтерлейкіном, що викликає пошкодження хрящів і кісток шляхом активації фібробластів та остеобластів [53]. Введення розчинних рецепторів до IL-17 в експерименті значно зменшує експресію мРНК IL-17 та рентгенологічну деструкцію суглобів, хоча і не впливає на клінічні прояви артриту. Тому IL-17 можна вважати медіатором ключових катаболічних цитокінів при автоімунних артритах [54].

Досліджено, що гіперпродукції IL-1 при ЮРА сприяє дефекту синтезу γ -IF клітинами синовії. Разом з тим, γ -IF сприяє презентації антигенів CD4+ Т-лімфоцитам, посилює функціональну активність макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів і синтез антитіл, гальмує проліферацію Т2 лімфоцитів. Щодо IL-10, то його ефекти проявляються пригніченням презентації антигенів CD4+ Т-лімфоцитам, антигенспецифічною проліферацією Т-лімфоцитів, синтезом γ -IF, TNF- α та IL-4, однак при цьому активує В-лімфоцити та продукцію ними імуноглобулінів. Недостатній синтез IL-10 також вважають одним із факторів ранньої хронізації синовіту при РА у дітей [55].

В останні роки все більшу увагу науковці зосереджують на вивченні порушень функціональних властивостей ендотелію у патогенезі ревматичних захворювань. У генезі ендотеліальної дисфункції при РА головну роль відіграє пряме пошкодження судин, в основі якого лежить імунне запалення [56]. Дисбаланс вазодилатуючих і вазоконстрикторних факторів, що синтезуються ендотеліальними клітинами, супроводжується збільшенням синтезу оксиду азоту та зменшенням ендотеліну-1. Ендотеліну-1 є наймогутнішим на сьогодні вазоконстриктором, що впливає на базальний тонус судин та проліферацію міоцитів [57].

Роль оксиду азоту в патогенезі ЮРА сьогодні широко дискутується в наукових колах. При гострому запаленні він володіє протекторними властивостями, тоді як у хронічній – стимулює пошкодження тканин, що може впливати на перебіг захворювання. Існують відомості про те, що при ЮРА рівень оксиду азоту в плазмі крові та синовіальній рідині уражених суглобів різко підвищується зі зростанням активності захворювання [58]. Використання глюкокортикоїдів, імунодепресантів та інших неспецифічних протизапальних середників супроводжується пригніченням синтезу оксиду азоту і зменшенням вмісту кінцевих продуктів його метаболізму. Деякі науковці стверджують, що оксид азоту виконує роль медіатора апоптозу [59].

Порушення апоптозу вважають однією з причин надмірного накопичення синовіальних клітин при ЮРА. Індуктори апоптозу представлені такими вивченими на сьогодні факторами, як асоційовані з фібробластами ліганди (FasL), TNF, TNF-подібні ліганди, генотоксичні агенти типу γ -опромінення.

Одним із найважливіших клітинних рецепторів, який бере безпосередню участь в ініціації апоптозу клітин лейкоцитарного ряду, є антиген CD95 (Fas-рецептор), що являє собою трансмембранний білок сімейства рецепторів TNF. Активація такого антигену призводить до трансдукції сигналу через цитоплазматичний "домен смерті" на внутрішньоклітинну апоптичну систему, що завершується швидкою загибеллю клітин [60]. Порушення механізмів Fas-залежного

апоптозу може бути одним із факторів, що сприяє розвитку неадекватної гострої запальної реакції або формуванню вогнища хронічного запалення в подальшому. Перебіг ЮРА характеризується пригніченням процесів апоптозу в початковій стадії захворювання та їх активацією зі зростанням тривалості захворювання [61].

Таким чином, ЮРА є системним захворюванням, в основі якого лежить дисфункція імунної системи з вираженою аутоагресією, що веде до розвитку складних патологічних імунних реакцій, ендотеліальної дисфункції, порушення процесів апоптозу, які, у свою чергу, впливають на подальший перебіг та віддалені наслідки захворювання. Глибоке розуміння етіопатогенетичних механізмів хвороби допоможе розробити нові стандарти фармакотерапії ЮРА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волосовец А. П. Сочетание пероральной и местной терапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита / А. П. Волосовец, С. П. Кривоносов // Актуальные вопросы педиатрии. – 2008. – № 4(21). – С. 106–108.
2. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to antitumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks / S. B. Cohen, P. Emery, M. W. Greenwald [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54(9). – P. 2793–2806.
3. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity / I. M. De Kleer, D. M. Brinkman, A. Ferster [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1318–1326.
4. Virus-associated arthritis / K. Masuko-Hongo, T. Kato, K. Nishioka // Best Practice and Research Clinical Rheumatology. – 2003. – Vol. 17. – P. 309–318.
5. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis / M. J. Henoeh, B. A. Jean, W. Batson [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 21. – P. 229–233.
6. Dooley M. A. Environmental Epidemiology and Risk Factors for Autoimmune Disease / M. A. Dooley, S. L. Hogan // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 15(2). – P. 99–103.
7. Yamada R. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis-ethnic differences in disease-associated genes / R. Yamada, K. Yamamoto // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2007. – Vol. 3(11). – P. 644–650.
8. The Rheumatoid Arthritis-Associated Allele HLA-DR10 (DRB1*1001). Shares Part of Its Repertoire With HLA-DR1 (DRB1*0101) and HLA-DR4 (DRB*0401) / I. Alvarez, J. Collado, X. Daura [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58(6). – P. 1630–1639.
9. Divergent roles of nitric oxide and prostaglandin pathways in chronic joint inflammation / S. M. Day, J. C. Lockhart, W. R. Ferrell, J. S. McLean // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 63. – P. 1564–1570.
10. Associations between Serum Anti-CCP Antibody, Rheumatoid Factor Levels and HLA-DR4 Expression in Hungarian Patients with Rheumatoid Arthritis / A. Kapitany, Z. Szabo, G. Lakos // The Mosaic of Autoimmunity. – 2008. – Vol. 10. – P. 32–36.
11. Jawaheer D. Rheumatoid arthritis. The genetic components / D. Jawaheer, P. K. Gregersen // Rheum. Dis. North. Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 28. – P. 1–15.
12. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in India / S. Grover, S. Tandon, R. Misra, A. Aggarwal // Indian J. Med. Res. – 2006. – Vol. 123. – P. 815–820.
13. IL1 and TNF gene polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with TNF inhibitors / R. Cimaz,

- M. A. Cazalis, C. Reynaud [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 900–904.
14. The Rheumatoid Arthritis Shared Epitope Triggers Innate Immune Signaling via Cell Surface Calreticulin / S. Ling, X. Pi, J. Holoshitz // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 5615–5616.
15. Kurt V. Proteus infection may be linked to rheumatoid arthritis / V. Kurt, R. N. Ullman // *Clin. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 12. – P. 134–141.
16. Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / J. R. O'Dell, C. E. Haire, W. Palmer [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1997. Vol. 40(5). – P. 842–848.
17. Juvenile rheumatoid arthritis in children with Epstein Barr virus infection / Y. Aghighi, M. Gilani, M. Razavi [et al.] // *Pak. J. Biol.* – 2007. – Vol. 10(20). – P. 3638–3643.
18. Masuko-Hongo K. Virus-associated arthritis / K. Masuko-Hongo, T. Kato, K. Nishioka // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology.* – 2003. – Vol. 17. – P. 309–318.
19. Wegner N. Evolutionarily conserved antigens in autoimmune disease: Implications for an infective etiology / N. Wegner, R. Wait, P. J. Venables // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 41(2). – P. 390–397.
20. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase / K. Lundberg, A. Kinloch, B. A. Fisher [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58(10). – P. 3009–3019.
21. David C. S. Role of major histocompatibility complex genes in murine collagen-induced arthritis: a model for human rheumatoid arthritis / C. S. David, V. Taneja // *Am. J. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 327(4). – P. 180–187.
22. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis / M. J. Henoch, B. A. Jean, W. Batson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 21. – P. 229–233.
23. O'Dell J. Rheumatoid arthritis. In: Cecil Textbook of medicine, 22nd edition / J. O'Dell, L. Goldman, D. Ausiello // Philadelphia: W. B. Saunders, 2004. – P. 1644–1653.
24. Synovial fluid and peripheral blood immune complexes of patients with rheumatoid arthritis induce apoptosis in cytokine-activated chondrocytes / A. J. Schuerwegh, E. J. Dombrecht, W. J. Stevens [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2007. – Vol. 27(10). – P. 901–909.
25. Divergent roles of nitric and prostanoid pathways in chronic joint inflammation / S. M. Day, J. C. Lockhart, W. R. Ferrell, J. S. McLean // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 63. – P. 1564–1570.
26. Presentation of arthritogenic peptide to antigen-specific T cells by fibroblast-like synoviocytes / C. N. Tran, M. J. Davis, L. A. Tesmer [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56(5). – P. 1497–1506.
27. Divergent roles of nitric and prostanoid pathways in chronic joint inflammation / S. M. Day, J. C. Lockhart, W. R. Ferrell, J. S. McLean // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1564–1570.
28. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations / De Rycke L., Peene I., Hoffman I. E. A. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1587–1593.
29. Cassidy J. T. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology / J. T. Cassidy, R. E. Petty 4th Edition., 2002, 218.
30. Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce FcγRIIIa dependent and rheumatoid factor correlated production of tumor necrosis factor-α by peripheral blood mononuclear cells / L. Mathsson, J. Lampa, M. Mullazehi, J. Ronnelid // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8(3). – P. 64.
31. The major synovial targets of rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deaminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin / C. Masson-Bessierre, M. Sebbag, E. Girbal-Neuhauser [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 166. – P. 4177–4184.
32. Are there autoantibodies reactin against citrullinated peptides derived from type I and type II collagens in patients with rheumatoid arthritis? / M. K. Koivula, S. Aman, A. Karjalainen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1443–1450.
33. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population / J. S. Kwok, K. H. Hui, T. L. Lee [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 34(5). – P. 359–366.
34. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthr / J. Brunner, F. S. Sitzmann // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24(4). – P. 449–451.
35. Колотова Г. Б. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов в периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите / Г. Б. Колотова, Ю. Г. Лагерева, Я. Б. Бейкин // *Терапевтический архив.* – 2008. – № 5. – С. 21–25.
36. Adenosine A_{2A} receptor activation inhibits T helper 1 and T helper 2 cell development and effector function / B. Csoka, L. Himer, Z. Selmeczy [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2008. – Vol. 22. – P. 3491–3499.
37. CD4⁺CD25⁺ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / M. Mottonen, J. Heikkinen, L. Mustonen [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 360–367.
38. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy / M. R. Ehrenstein, J. G. Evans, A. Singh [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 200. – P. 277–285.
39. Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and TNF- α -elicited endothelial activation / G. Di Comite, C. M. Rossi, A. Marinosci [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2009. – Vol. 85. – P. 81–87.
40. Interleukin-1b and Tumor Necrosis Factor- α Produce Distinct, Time-dependent Patterns of Acute Arthritis in the Rat Knee / B. Bolon, G. Campagnuolo, L. Zhu [et al.] // *Vet. Pathol.* – 2004. – Vol. 41. – P. 235–243.
41. Akahoshi T. Expression of monocyte chemotactic and activating factor in rheumatoid arthritis, regulation of its production in synovial cells by interleukin-1 and tumor necrosis factor / T. Akahoshi, C. Wada, E. Hirahito // *Arth. Rheum.* – 2005. – Vol. 36(6). – P. 762–771.
42. Gao B. The proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α induce the expression of Synoviolin, an E3 ubiquitin ligase, in mouse synovial fibroblasts via the Erk1/2-ETS1 pathway / B. Gao, K. Calhoun, D. Fang // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8(6). – P. 172.
43. Structural basis for induced formation of the inflammatory mediator prostaglandin E₂ / C. Jegerschold, S. C. Pawelzik, P. Purhonen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105(32). – P. 11110–11115.
44. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in India / S. Grover, S. Tandon, R. Misra, A. Aggarwal // *Indian J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 123. – P. 815–820.
45. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике / С. В. Сучков, А. Н. Хитров, Т. Е. Наумова [и др.] // *Тер. архив.* – 2004. – № 12. – С. 83–87.
46. Бережний В. В. Характеристика клітинного імунітету та цитокинового статусу у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, Ю. О. Кожара // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2006. – № 1. – С. 19–23.
47. Extracellular mitochondrial DNA and oxidatively damaged DNA in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / S. Hajizadeh, J. deGroot, J. M. TeKoppele, A. Tarkowski // *Arthritis Res.* – 2003. – Vol. 5. – P. 234–240.

48. Kirwan J. R. The synovium in rheumatoid arthritis: evidence for (at least) two pathologies / J. R. Kirwan // *Arthr. and Rheum.* – 2004. – Vol. 50(1). – P. 1–4.
49. Neuroendocrine and clinical circadian rhythm in rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / M. Cutolo, A. A. Sulli, C. Pizzorni [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61(1). – P. 10.
50. Vivarelli M. Impact of chronic inflammation on bone during childhood / M. Vivarelli, F. De Benedetti // *Future Rheumatology.* – 2006. – Vol. 1(4). – P. 455–464.
51. Молекулярные механизмы иммунопатогенеза и терапии при ревматоидном артрите / Н. А. Зорин, В. Н. Зорина, Р. М. Зорина [и др.] // *Тер. архив.* – 2005. – Т. 77, № 12. – С. 88–91.
52. McInnes I. (2002) Novel cytokines in inflammatory arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(1): 7.
53. Kuligowska M. Role of interleukin-17 in cartilage and bone destruction in rheumatoid arthritis / M. Kuligowska, G. Odrowaz-Sypniewska *Ortop. Traumatol. Rehabil.* – 2004. – Vol. 6(2). – P. 235–241.
54. Blocking endogenous IL-17 during established murine collagen arthritis prevents bone destruction and downregulates synovial RANKL and IL-1 expression. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / E. Lubberts, B. Oppers, L. Joosten [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61(1). – P. 35.
55. Influence of proinflammatory (IL-1-alfa, IL-6, TNF-alfa, IFN-gamma) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines on chondrocyte function / A. G. Schuerwegh, E. J. Dombrecht, W. J. Stevens [et al.] *Osteoarthr. Cartilage.* – 2003. – Vol. 11(9). – P. 681–687.
56. Иванова М. В. Роль дисфункции эндотелия в развитии ювенильного ревматоидного артрита у детей / М. В. Иванова, О. И. Гармаш, Т. Н. Лебедева // *Перинатология и педиатрия.* – 2007. – № 2(30). – С. 85–87.
57. Articular chondrocyte aging and endothelin-1 / A. M. Khatib, A. Lomri, R. D. Mitrovic, F. Moldovan // *Cytokine.* – 2007. – Vol. 37(1). – P. 6–13.
58. Nitric oxide levels and the severity of juvenile idiopathic arthritis / B. E. Bica, N. M. Gomes, P. D. Fernandes [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2007. – Vol. 27(9). – P. 819–825.
59. Nitric oxide, chronic inflammation and autoimmunity / G. Nagy, J. M. Clark, E. I. Buzas [et al.] // *Immunol Lett.* – 2007. – Vol. 111(1). – P. 1–5.
60. Engagement of CD44 up-regulates Fas ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death / K. Nakano, K. Saito, S. Mine [et al.] *Apoptosis.* – 2007. – Vol. 12(1). – P. 45–54.
61. Кошукова Г. Н. Изучение динамики лейкоцитов, экспрессирующих антиген CD95, у больных ревматоидным артритом / Г. Н. Кошукова, О. В. Генералов, С. Я. Маркешин // *Український медичний альманах.* – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 84–86.

Отримано 13.03.12