

Ф.В. Винокурова, А.С. Гольдерова, С.Д. Ефремова,  
О.Г. Тихонова, Л.В. Григорьева

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ ФОРМАМИ АРТРИТОВ

УДК 616.72–002.; 612.398.12

Проведено исследование цитокинового профиля у детей с различными формами ювенильных артритов в возрасте от 0 до 16 лет. Выявлено, что средние значения уровней провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-6) в десятки раз превышают верхние границы диапазонов нормы. Высокий уровень провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  значимо коррелирует с наследственной отягощенностью больных, а высокие уровни противовоспалительного цитокина IL-10 наблюдаются у больных с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом (ЮАС).

**Ключевые слова:** цитокины, ювенильные формы артритов.

We studied the cytokine profile in children with various forms of juvenile arthritis aged from 0 till 16 years old. The average values of the levels of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-6) in ten times exceed the upper limit of the normal range. High levels of the proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  significantly correlates with family history of patients, and high levels of anti-inflammatory cytokine IL-10 is observed in patients with juvenile ankylosing spondylitis (JAS).

**Keywords:** cytokines, juvenile forms of arthritis.

**Введение.** Ювенильные артриты (ЮА) – одно из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Заболеваемость ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. На территории РФ распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тыс., в том числе у подростков соответствующие показатели составляют 116,4 и 28,3, а у детей до 14 лет – 45,8 и 12,6 [2].

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – мультифакторное системное хроническое воспалительно-иммуноаутоагрессивное заболевание с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата [1,6]. В основе патогенеза ЮРА лежит активация клеточного и гуморального звеньев иммунного аутоагрессивного процесса [1]. Предполагается, что чужеродный или измененный аутоантиген воспринимается и обрабатывается макрофагами, которые представляют его Т-лимфоцитам. Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-лимфоцитами стимулирует синтез цитокинов, вызывающих каскад патогенных изменений с развитием

системных проявлений заболевания и прогрессирующего воспаления в полости сустава. При этом системные проявления ЮРА (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, похудание и др.) связывают с повышением синтеза и активностью фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), а также интерлейкинов (IL-6, IL-1) [4]. Ранняя диагностика и лечение ювенильного идиопатического артрита у детей – одна из наиболее актуальных проблем педиатрии, этиологические факторы развития которого до настоящего времени не установлены. Среди возможных причин, лежащих в основе патологического процесса, обсуждаются инфекционная природа заболевания, травма, стрессовые состояния, иммуногенетическая предрасположенность. **Цель** нашего исследования – оценка цитокинового профиля у больных с разными формами ювенильных артритов

**Методы и материалы исследования.** Нами обследованы 76 детей (в возрасте от 1 года до 16 лет) с ювенильными серонегативными артритами (реактивные, спондило-, ювенильные артриты и др.), проходивших стационарное лечение в кардиоревматологическом отделении Педиатрического центра РБ № 1-Национального центра медицины. Средний возраст детей составил  $9,88 \pm 4,25$  года. Среди обследованных детей якутской национальности было 66, русских – 11, эвенков – 3. Возрастной состав детей сильно варьировал, однако 18,8% из них оказались 13-летние, 10,0% – 7-летние и т.д. Обращает внимание, что данная патология в 42,5% случаев встречалась у детей 12-16 лет, т.е. в пубертатном периоде. Распределение по половой принадлежности показало

преобладание мальчиков (60%) над девочками (40%), что соответствует литературным данным [2] (рис.1).

Концентрации противовоспалительных (IL-4, IL-10) и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов, выпускаемых ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл.

Все больные дети были условно разделены по диагнозу на 3 группы: в 1-ю вошли дети с псориатическим артритом (ПсА) (n=1), ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) (n=19), ювенильным хроническим артритом (ЮХА) (n=14); во 2-ю – дети с реактивным артритом (РеА) (n=24), ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) (n=2) и в 3-ю – дети с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом (ЮАС) (n=16). Все полученные количественные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием пакета «SPSS. 17.0» фирмы StatSoftInc (США). Равенство выборочных средних проверяли по параметрическому t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения) и непараметрическому U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок (при отклонении от нормального распределения). Данные представлены в виде M (среднее значение)  $\pm$  m (стандартная ошибка среднего значения). Для выявления связи между изучаемыми показателями применяли метод корреляционного анализа данных с вычислением коэффициентов и ранговой корреляции Спирмена. За пороговый уровень значимости принимали величину  $p < 0,05$ .

ФГБНУ «ЯНЦ КМП»: ВИНОКУРОВА Фекла Васильевна – м.н.с., ГОЛЬДЕРОВА Айтилина Семеновна – д.м.н., зав. отделом, гл. н.с., hoto68@mail.ru, ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна – м.н.с., ТИХОНОВА Ольга Гаврильевна – м.н.с.; ГРИГОРЬЕВА Лена Валерьевна – вед.н.с. НИИ прикладной экологии Севера СВФУ им. М.К. Аммосова.

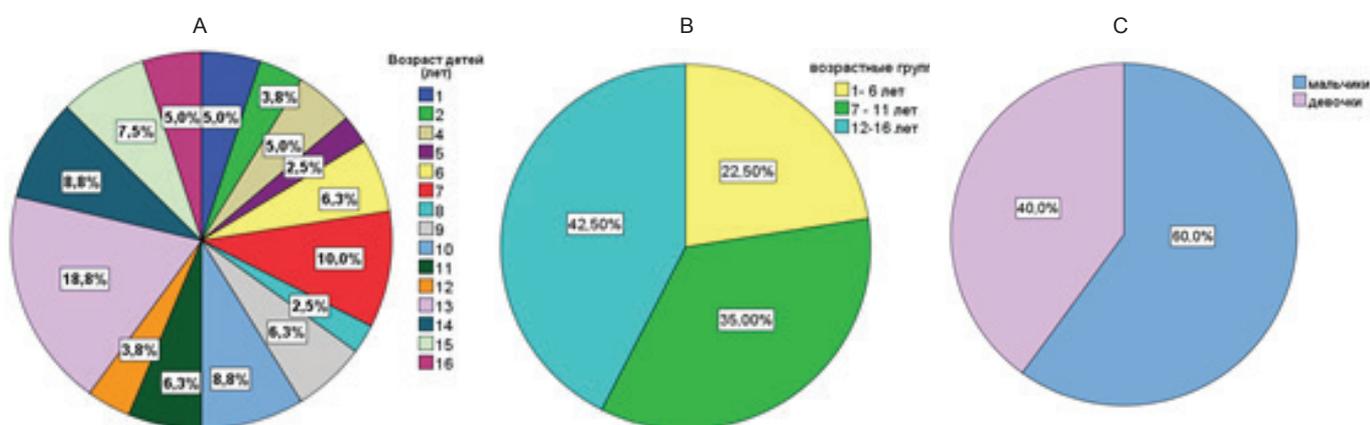


Рис. 1. Распределение обследованных детей по возрасту (А), возрастным группам (В) и половой принадлежности (С)

**Результаты и обсуждение.** Средние значения исследованных нами цитокинов указывают на различный характер сдвигов (табл.1). При соотношении среднего значения цитокинов детей и значения нормы для условно здоровых лиц наибольшая степень повышения отмечается у уровня провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  (в 12,42 раза), IFN- $\gamma$  (в 11,17), IL-6 (в 9,41) и IL-1 $\beta$  (в 1,73 раза).

Сдвиги уровня противовоспалительных цитокинов характеризуются некоторым повышением IL-4 и снижением IL-10 в 1,38 раза. Таким образом, у детей с ювенильными формами артритов повышены средние значения провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-6, а также снижен уровень противовоспалительного IL-10.

Был проведен сравнительный анализ уровня цитокинов в различных возрастных группах, который не выявил статистически значимых различий между группами (табл.2). В 3-й возрастной группе детей (12-16 лет) по сравнению с первой группой (1-6 лет) отмечается тенденция к снижению ( $p=0,089$ ) уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Необходимо отметить, что средние значения провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1 $\beta$  имеют максимальный уровень в той же 3-й возрастной группе (12-16 лет). Возможно, такие выраженные сдвиги могут быть связаны с особенностями пубертатного возраста, когда иммунная система становится уязвимой за счет гормонального дисбаланса и сбоев регуляторных функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов преимущественно макрофагальной природы, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, и противовоспалительных цитокинов IL-4, с преобладанием продукции пер-

Таблица 1

Средние значения концентрации цитокинов у больных детей по сравнению с нормальными значениями условно здоровых лиц (ЗАО «Вектор Бест»)

Цитокины, пг/мл	Показатель исследованной группы				Показатель здоровых лиц	
	Минимум	Максимум	Среднее значение	Станд. отклонение	Диапазон норм	Среднее значение
IL-4	1,06	11,94	2,44	2,21	0-13	0
IL-6	3,44	252,7	18,82	34,78	0-16	2
IL-10	1,54	11,58	3,61	1,57	0-31	5
IL-1 $\beta$	1,26	70,70	2,78	7,96	0-11	1,6
TNF- $\alpha$	2,09	71,93	6,21	8,66	0-6	0,5
IFN- $\gamma$	14,63	90,63	22,34	10,83	0-10	2

Таблица 2

Уровень цитокинов в возрастных группах детей с ювенильными формами артритов

Цитокины, пг/мл	Возрастная группа		
	1-я 1-6 лет (n=17)	2-я 7-11 лет (n=28)	3-я 12-16 лет (n=31)
IL-4	2,4 $\pm$ 0,37	2,01 $\pm$ 0,16	2,83 $\pm$ 0,55
IL-6	16,1 $\pm$ 4,0	12,79 $\pm$ 2,99	25,16 $\pm$ 8,80
IL-10	3,9 $\pm$ 0,4	3,82 $\pm$ 0,37	3,25 $\pm$ 0,21 ( $p^{1-3}=0,089$ )
IL-1 $\beta$	1,78 $\pm$ 0,05	1,95 $\pm$ 0,11	3,99 $\pm$ 2,15
TNF- $\alpha$	5,32 $\pm$ 0,45	7,17 $\pm$ 2,5	5,91 $\pm$ 1,03
IFN- $\gamma$	22,32 $\pm$ 1,87	25,16 $\pm$ 3,02	20,05 $\pm$ 0,98

вых над вторыми, индуцирует хронический воспалительный процесс [5].

Корреляционный анализ был проведен в общей выборке больных между уровнем цитокинов в сыворотке и ранжированными параметрами, такими как анкетные данные, диагноз, количество пораженных суставов, позитивность по HLA-B27, длительность заболевания, суставной синдром, ограничение движения суставов, характер начала заболевания (постепенное, острое), факторы (инфекции дыхательных путей, переохлаждение, травма, прививка, аллергические реакции), наличие наследственной отягощенности, отека и боли.

Результаты анализа показали корреляционную связь провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  ( $r = -0,408$ ;  $p=0,000$ ) с наличием наследственной отягощен-

ности (рис.2,А). У детей, имеющих наследственную отягощенность по ревматическим заболеваниям (анкетирование родителей, охватывающее 3 поколения) уровень этого цитокина ( $4,07 \pm 2,15$  пг/мл) оказался значимо выше ( $p=0,000$ ) по сравнению с детьми без отягощенности ( $1,76 \pm 1,76$  пг/мл).

Еще одна корреляционная связь была установлена между уровнем противовоспалительного цитокина IL-10 ( $r=0,314$ ;  $p=0,006$ ) и условными группами больных, ранжированных по диагнозам. Минимальное среднее значение уровня IL-10 было установлено в 1-й группе ( $3,19 \pm 0,18$  пг/мл). Во 2-й группе оно составило  $3,60 \pm 0,31$  пг/мл, и максимальный уровень наблюдался в 3-й группе ( $4,53 \pm 0,52$  пг/мл). Статистически значимое различие ( $p=0,027$ ) выявлено при сравнении

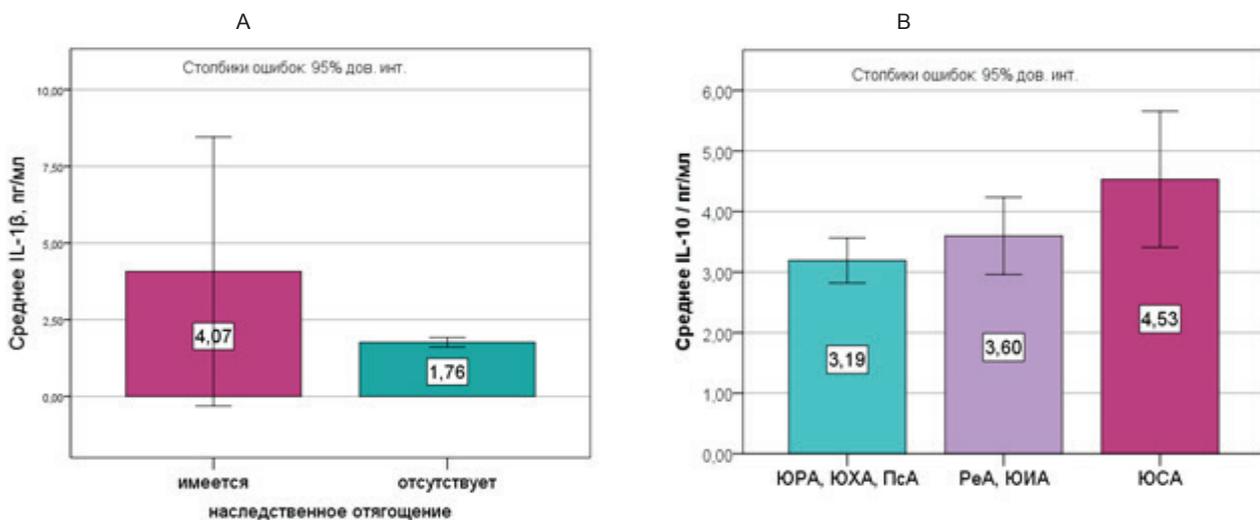


Рис.2. Зависимость уровня IL-1β от наследственной отягощенности (А) и IL-10 от ювенильной формы артритов (В)

1-й и 3-й групп. Как известно, основная функция IL-10 – угнетение выработки цитокинов Т-хелперами первого типа (TNF-β, IFN-γ) и активированными макрофагами (TNF-α, IL-1, IL-12). Скорее всего, повышение этого цитокина имеет защитно-компенсаторный механизм с целью подавления воспалительного процесса.

Таким образом, предварительные результаты анализа цитокинового профиля у детей с ювенильными формами артритов свидетельствуют о повышении провоспалительных цитокинов, в большей степени TNF-α, IFN-γ и IL-6. Высокий уровень провоспалительного цитокина IL-1β значимо коррелирует с наследственной отягощенностью больных, а высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-10 наблюдается у больных с ювенильным анкилозирующим спондилитом.

### Литература

1. Алексеева Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкий / под ред. А. А. Баранова. – М.: Веди, 2007. – 368 с.
2. Алексеева Е.И., Базарова Т.М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе / электронный журнал «Лечащий врач», №8. – 2011 <http://www.lvrach.ru/2011/08/15435267/>.
3. Валева Р.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика ювенильных артритов у детей в Республике Башкортостан: автореф. дис...канд. мед. наук / Р.Н. Валева. – Уфа, 2006. – 22 с.
4. Валева Р.Н. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile arthritis in children in the Republic of Bashkortostan: PhD thesis / R.N. Valeeva. – Ufa, 2006. – 22 p.

4. Лигостаева Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и структура хронических воспалительных заболеваний суставов у детей Ростовской области / Е.А. Лигостаева, Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №6. – Т.10. – С. 111-114.

Ligostaeva E.A. Clinical and epidemiological features and structure of the chronic inflammatory joint disease in Rostov children / E.A. Ligostaeva, E.I. Alekseeva // Voprosy pediatrii. – 2011. – №6. – Vol.10. – P. 111-114.

5. Клинико-иммунологическая оценка эффективности метотрексата и сульфасалазина при лечении больных ревматоидным и ювенильным идиопатическим артритом: автореф. дис... канд. мед. наук / А.Ю. Потоцкая. – Самара, 2010. – 26 с.

Clinical and immunological assessment of the effectiveness of methotrexate and sulfasalazine in the treatment of patients with rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis: PhD thesis / A.Yu. Pototskaya. – Samara, 2010. – 26 p.

6. The head-to-head comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2011. – №1(29). – С.131-139.

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова, А.С. Черемкина, Е.Ю. Агафонова

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

УДК 616.31:611.018.2-053.2

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, [incadim@mail.ru](mailto:incadim@mail.ru), **НИКИФОРОВА Екатерина Юрьевна** – аспирант, [Feay88@mail.ru](mailto:Feay88@mail.ru), **АММОСОВА Азлита Михайловна** – к.м.н., доцент, [Aelmma@yandex.ru](mailto:Aelmma@yandex.ru), **ЧЕРЕМКИНА Анна Сергеевна** – ст. преподаватель, [Cheremkina@bk.ru](mailto:Cheremkina@bk.ru), **АГАФОНОВА Евгения Юрьевна** – студентка, [evgusha1994@mail.ru](mailto:evgusha1994@mail.ru).

В представленном обзоре проанализированы проявления в виде нарушений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в сердечно-сосудистой системе, опорно-двигательном аппарате, внутренних органах, органах зрения, а также челюстно-лицевой области и органах, тканях полости рта. Важно отметить, что органы и ткани полости рта так же, как и другие органы, системы организма, имеют соединительнотканное происхождение, где их составные компоненты определяют уровень защитных процессов при различных заболеваниях. Частым проявлением фенотипических признаков ДСТ в полости рта являются аномалии зубных рядов, вестибулярный наклон передних зубов верхней челюсти, глубокое рецезо-