

УДК 616.72–002.772

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Соцков А.Ю., Федосеев Д.А., Сивакова Л.В.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,
e-mail: Sozkov1998a@mail.ru

Ювенильный ревматоидный артрит – это хроническое воспалительное заболевание суставов у детей до 16 лет с неизвестной этиологией и сложным патогенезом, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением и сопровождающееся у некоторых больных вовлечением в патологический процесс внутренних органов, нередко заканчивающееся инвалидизацией. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к одному из наиболее распространенных ревматических заболеваний в детском возрасте. Распространенность ЮРА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. На территории Российской Федерации распространенность ЮРА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс. детского населения. Высокая частота его встречаемости по сравнению с другими ревматическими заболеваниями, отчетливая тенденция к ранней инвалидизации, нередкое вовлечение в патологический процесс внутренних органов ставят ЮРА в особое положение среди других болезней этого профиля. Несмотря на значительные достижения последних лет, не во всех случаях отмечается эффективность патогенетической терапии ЮРА, в связи с этим очень важно понимание патогенеза данной патологии. В статье представлены современные аспекты патогенеза ЮРА, и описана роль различных цитокинов при данном заболевании.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, воспаление, TNF- α и IL-1

MODERN ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Sozkov A.Y., Fedoseev D.A., Sivakova L.V.

Perm state medical university, Perm, e-mail: Sozkov1998a@mail.ru

Juvenile rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory joint disease in children under 16 years of age with unknown etiology and complex pathogenesis, characterized by a steadily progressive course and accompanied in some patients by the involvement of internal organs in the pathological process, often resulting in disability. Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is one of the most common rheumatic diseases in childhood. The prevalence of JRA in different countries ranges from 0.05 to 0.6%. On the territory of the Russian Federation the prevalence of JRA among children under 18 reaches 62.3 per 100 thousand children. The high frequency of its occurrence in comparison with other rheumatic diseases, a distinct tendency to early disability, and the frequent involvement of internal organs in the pathological process place JRA in a special position among other diseases of this profile. Despite significant advances in recent years, not all cases indicate the effectiveness of pathogenetic therapy of JRA, therefore it is very important to understand the pathogenesis of this pathology. The article presents the modern aspects of the pathogenesis of JRA, and describes the role of various cytokines in this disease.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, inflammation, TNF- α and IL-1

Хорошо известно, что ЮРА является хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием, приводящим к прогрессирующему повреждению и разрушению суставов. Патологический процесс при этом начинается в синовиальной оболочке сустава.

Развитие ЮРА провоцируется множеством экзогенных и эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне наследственной предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки.

Большинство специалистов полагают, что ревматоидный артрит развивается вследствие генетической предрасположенности к артритогенным антигенам, приводящей к нарушению иммунной аутоотолерантности и развитию хронического воспаления. Считается, что этот механизм сопровождается активацией хелперных Т-клеток CD4⁺ и локальным высвобождением медиаторов вос-

паления и цитокинов, что приводит к разрушению сустава [1].

CD4⁺ Т-клетки играют центральную роль в инициации и сохранении хронического аутоиммунного ответа, характерного для ревматоидного воспаления.

Вероятно, провоспалительные цитокины ответственны за часть клинических симптомов во всех типах ЮРА. Эффективность биологической терапии в блокировании действия этих цитокинов у пациентов с ЮРА свидетельствует о том, что они играют фундаментальную роль в воспалении.

Генетическая основа ЮРА непростая, но считается, что у родных братьев или сестер риск рецидива развития этой болезни приблизительно в 15 раз чаще [2]. На сегодняшний день существует два генетических фактора риска: главный комплекс гистосовместимости (HLA) и ген PTPN22.

Доказано, что с ревматоидным артритом ассоциируются специфические аллели

HLA-DRB1, которые имеют общую последовательность аминокислот в третьей гипервариабельной области b-цепи, обуславливающей форму эпитопа. Эпитоп расположен на антигенсвязывающем участке молекулы DR. Этот участок является специфическим местом связывания антигена (ов), что лежит в основе воспалительного синовита.

Ген PTPN22 кодирует белок Lyp – тирозинфосфатазу лимфоцитов, взаимодействующую с сигнальной молекулой цитоплазматической c-Src тирозинкиназы (Csk). Мутации в данном гене повышают каталитическую активность Lyp. Все это приводит к увеличению отрицательной регуляции активации Т-лимфоцитов [3].

Важную роль в патогенезе болезни играют цитрулинированные белки, образующиеся в организме. Цитрулинированный белок выполняет роль антигена и индуцирует выработку аутоантител. Аутоантитела, в свою очередь, обуславливают повреждающее действие на суставы.

По данным недавних исследований, причиной развития аутоиммунных заболеваний может быть и кишечная микробиота [4].

Также в патогенезе ЮРА участвуют цитокины, среди которых важная роль принадлежит интерлейкину 1. Кроме этого, и многие другие цитокины могут быть вовлечены в патогенез ЮРА, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и различные виды интерлейкинов (IL): IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32 и IL-33.

Связывание цитокинов с рецептором через ряд промежуточных стадий приводит к активации транскрипции определенных генов. Основными семействами факторов транскрипции являются AP-1 (c-fos, c-jun), ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), митоген-активируемая протеинкиназа p38 (p38 MAPK), а также переносчики сигнала и активаторы транскрипции (signal transducers and activators of transcription – STAT) [5].

Центральная роль в патогенезе ЮРА, вероятно, принадлежит антигенспецифическим Т-клеткам. Т-клеточные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов CD4+ и Т-клеток памяти.

CD 4+ лимфоциты стимулируют В-клетки, моноциты, макрофаги и фибробласты для получения иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-21, IFN- γ). Провоспалительные цитокины действуют локально, но также имеют системные эффекты, например, оказывая влияние на продуцирование белков острой

фазы, развитие анемии, заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы.

Активированные В-клетки продуцируют иммуноглобулины, включая ревматоидный фактор (RF) и антинуклеарные антитела (ANA).

Точная роль RF остается неизвестной, но она может включать активацию компонента путем образования иммунных комплексов. Циркулирующие иммунные комплексы являются маркерами активности заболевания, повреждают эндотелий сосудов и окружающие ткани, в частности синовиальную оболочку сустава.

Активированные макрофаги, лимфоциты и фибробласты, а также их продукты, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и остеопонтин стимулируют ангиогенез [6].

У большинства пациентов с ЮРА в синовиальной жидкости или ткани обнаруживаются TNF- α и IL-1. Эти провоспалительные цитокины продуцируются активированными моноцитами, макрофагами, а также синовиальными фибробластами. Считается, что именно TNF- α и IL-1 имеют большое значение в разрушении хряща.

IL-6 представляет собой многофункциональный цитокин, который имеет широкий спектр биологического действия в различных клетках-мишенях и регулирует иммунную реакцию, синтез белков острой фазы, гемопоэз и обмен веществ в костной ткани.

Стимулируя гепатоциты, IL-6 индуцирует образование белков острой фазы, в частности С-реактивный белок (CRP). Кроме этого, IL-6 стимулирует секрецию гепсидина, который уменьшает всасывание железа и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что приводит к дефициту железа и развитию анемии. Таким образом, под влиянием IL-6 активизируются ферментные системы, разрушающие хрящ.

IL-17 продуцируется клетками Th17 и индуцирует массивную тканевую реакцию из-за широкого распределения рецепторов к этому цитокину. IL-17 в значительных количествах присутствует в воспаленном синовиуме и в небольших количествах в периферической крови пациентов с ЮРА. K. Nistala и соавт. (2008) обнаружили высокий уровень Th17 и IL-17 A в суставах детей с ЮРА [7].

Полагают, что IL-17 играют ключевую роль в аутоиммунном воспалении [8]. IL-17 стимулирует синовиоциты и макрофаги, которые продуцируют провоспалительные молекулы, например TNF- α и IL-1 и синергирует с этими цитокинами для увеличения IL-6 и IL-8. Кроме того, IL-17 вносит непосредственный вклад к совместному разру-

шению, путем регулирования матриксных металлопротеиназ и стимулирует остеокластогенез посредством активации рецептора индукции ядерного фактора-κВ (RANKL).

Существуют также и противовоспалительные цитокины. Наиболее изученными являются 2 противовоспалительных цитокина, связанных с ЮРА, это IL-10 и IL-4. Известно, что почти все клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета могут экспрессировать IL-10, включая дендритные клетки (DC), макрофаги, тучные клетки, естественные киллерные клетки (NK), эозинофилы, нейтрофилы, В-клетки, CD8 + Т-клетки и TH1, TH2 и TH17 CD4 + Т-клетки [9]. IL-10 способен ослаблять патологическое аутоиммунное воспаление путем ингибирования различных аспектов иммунного ответа. IL-10 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами, таких как IL-1β, IL-6, IL8, IL-12 и TNF-α. В Т-клетках IL-10 ингибирует продукцию IL-2 и IFN-γ, а также блокирует пролиферацию Т-клеток. Таким образом, IL-10 может быть эффективным средством подавления хронического аутоиммунного воспаления у человека путем противодействия провоспалительной активности, опосредованной IFN-γ.

IL-4 обнаружен как продукт Т-клеток, отличный от IL-2, который может стимулировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток, обработанных анти-Ig-M, в клетки, секретирующие IgG.

IL-4 ингибирует резорбцию кости, воздействуя как на активность остеокластов, так и на выживаемость, и уменьшает самопроизвольную секрецию провоспалительных цитокинов и иммуноглобулина в кусочках культур ex-vivo из ревматоидной синовиальной мембраны. Кроме того, IL-4 подавляет поверхностную экспрессию CD5 на В-клетках и ингибирует спонтанную продукцию ревматоидного иммуноглобулина и IgM у пациентов с ревматоидным артритом.

IL-4 продуцируется активированными Т-клетками, тучными клетками, Nk-

клетками, базофилами и эозинофилами. Важное значение в регулировании иммунных реакций имеет его способность подавлять активацию и воспалительные функции моноцитов и макрофагов. IL-4 увеличивает экспрессию молекул MHC класса II и некоторых ингибиторов цитокинов, таких как антагонист рецептора к IL-1 (IL-1Ra).

Таким образом, гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе не-оангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), также в основе развития системных проявлений болезни и трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур.

Список литературы

1. Кумар В. Основы патологии заболеваний по Робинсу и Котрану / В. Кумар, А.К. Аббас, Н. Фаусто, Дж.К. Астер.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Том 3.- М.: Логосфера, 2016. – 500 с.
2. Moroldo M.B., Tague B.L., Shear E.S., Glass D.N., Giannini E.H. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sib-pairs // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol.40. – P.1962–1966.
3. Vang T., Congia M., Macis M.D. et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gainof-functionvariant // *Nat Genet.* – 2005. – Vol.37. – P.1317–1319.
4. Verwoerd A., Ter Haar N.M., de Roock S., Vastert S.J., Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2016. – Vol.55.
- Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатроптова, Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология.* – 2010. – №2. – С.71–82.
6. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis // *Korean J Pediatr.* – 2010. – Vol.53(11). – P.921–930.
7. Турцевич И.З. Роль Th -17 клеток в патогенезе энтезит-ассоциированного артрита и системного варианта юна / Г.А. Новик. – *Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXXVII междунар. науч.-практ. конф. № 11(36).* – Новосибирск: СибАК, 2014.
8. Weaver C.T., Harrington L.E., Mangan P.R., Gavioli M., Murphy K.M. Th17: an effector of CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties // *Immunity.* – 2006. – Vol.24. – P.677–88.
9. Mauri C., and Bosma, A. Immune regulatory function of B cells // *Annu. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol.30. – P.221–241.