

В.М. Коваленко
Т.І. Гавриленко
Н.О. Рижкова
О.П. Борткевич
Ю.В. Білявська

Національний науковий
 центр «Інститут кардіології
 ім. М.Д. Стражеска», Київ

ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ ФАКТОРІВ АУТОІМУННОЇ ТА ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, імунозапальна реакція, аутоімунна реакція, ступінь активності.

Резюме. З метою визначення стану клітинного та гуморального імунітету, а також ролі факторів, що формують або впливають на розвиток імунозапальної та аутоімунної реакцій, обстежені 38 хворих з підозрою на ревматоїдний артрит (РА) та 15 практично здорових осіб. Імунологічне дослідження включало визначення кількості та субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD40, CD154), рівня циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів G, M, A, рівня аутоантитіл до синовію. Концентрації в сироватці крові С-реактивного білка, sCD40L, матриксних металопротеїназ, інтерлейкіну (ІЛ-17), ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду визначали методом імуноферментного аналізу. Отримані результати, а саме велика кількість Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів, висока секреція ІЛ-17 та зниження експресії CD40L на лімфоцитах з підвищенням його в сироватці крові, свідчать про розвиток у хворих на РА Т-залежної імунозапальної реакції, що найбільш виражена у пацієнтів з високим ступенем активності патологічного процесу.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — аутоімунне ревматичне захворювання невідомої етіології, що характеризується хронічним ерозивним артритом (синовітом) та системним запальним ураженням внутрішніх органів (Harris E.D., 1990). РА становить центральну проблему серед дорослого населення (близько 0,5–2,0%, тобто 50–100 нових випадків захворювання на 100 тис. населення на рік). Ураження осіб працездатного віку зі швидкою інвалідизацією, зменшенням тривалості життя пацієнтів призводить до великої кількості соціальних проблем. РА характеризується непередбачуваним перебігом та різноманітним клінічним проявом. Встановлено, що найбільш висока швидкість наростання рентгенологічних змін у суглобах виявляється протягом перших 2 років захворювання (Combe V., 2003), а в 70% випадків ерозивно-деструктивні зміни виникають у суглобах протягом перших 3–6 міс від дебюту захворювання (Борткевич О.П., 2003), що корелює з несприятливим перебігом процесу.

Різнманітність варіантів дебюту РА (Grassi W. et al., 1998) значно ускладнює точне встановлення діагнозу в перші місяці після появи симптомів захворювання. РА, особливо у дебюті, є гетерогенним захворюванням, в основі патогенезу якого лежить складне поєднання вроджених та набутих дефектів імунорегуляторних механізмів. Симптоми раннього РА досить неспецифічні та можуть спостерігатися при різноманітних хворобах (Houssien D.A. et al., 1998), в тому числі неревматичних. Основним проявом РА є суглобовий синдром, що, як відомо, носить стійкий характер. Проте ураження суглобів на ранній стадії РА може бути нестійким та спонтанно зникати на декілька місяців на фоні без-

перервного прогресування процесу (Quinn M.A. et al., 2001). На обмеження функції суглоба впливає як ступінь місцевого запалення, так і поява ознак кістково-деструктивних змін. Наявність персистувального запалення в суглобовій порожнині є основною причиною формування морфологічних кісткових змін. Важливим прогностичним чинником для хворих на РА є раннє призначення хворобомодифікуючої антиревматичної терапії, що пригнічує специфічну імунну відповідь і місцеве запалення в суглобах, а також перешкоджає формуванню органічних структурних змін. Характерною ознакою є те, що з часом і клініко-лабораторна активність захворювання знижується у більшості пацієнтів, тоді як ступінь вираженості кісткових змін у суглобах наростає.

У рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR), на основі результатів одного систематичного огляду, даних декількох рандомізованих та численних проспективних досліджень зазначено, що найбільш раннє застосування хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів зумовлює кращий результат, а оптимальний проміжок часу, протягом якого воно має бути здійснено, становить 6 тиж з моменту появи перших симптомів захворювання.

Із урахуванням цього факту очевидна необхідність ранньої діагностики РА, яка досить часто є ускладненою внаслідок відсутності високочутливих діагностичних критеріїв або специфічних лабораторно-інструментальних тестів.

Саме з цією метою проводиться велика кількість досліджень, присвячених вивченню діагностичного та прогностичного значення різних імунологічних маркерів при РА (Swedler W. et al., 1997). З патогене-

зом РА тісно пов'язаний як клітинна, так і гуморальна ланка імунітету. Тому визначення концентрацій аутоантител у сироватці крові при РА є важливим для оцінки особливостей патогенезу захворювання, клінічних та імунопатогенетичних характеристик процесу. Поява аутоантител при РА може відображати специфічну реактивність імунної системи і, таким чином, серологічний статус пацієнта може визначати особливості захворювання і визначати його наслідки. Це робить можливим використання аутоантител для виділення групи хворих із несприятливим прогнозом.

Першим різновидом аутоантител, виявлених при РА, з'явилася відкриття ревматоїдного фактора (РФ) E. Waaler у 1940 р. Основною мішенню РФ є епітоп Ga, розташований в С_γ2–С_γ3-районі важкого ланцюга молекули IgG. До РФ належать антитіла проти IgG, представлені основними класами імуноглобулінів IgG, IgM і IgA. Хоча РФ може бути представлений будь-яким класом імуноглобулінів, але турбидиметричний та аглютинаційний тести переважно виявляють IgM-РФ. Точне визначення класу імуноглобулінів може бути виконане за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). Виявлення РФ є основним лабораторним методом діагностики РА, що й послужило підставою для виділення двох його основних клініко-імунологічних різновидів: серонегативного й серопозитивного.

Загальновізнано, що РФ має достатньо високу чутливість і визначається у 60–80% хворих РА (van Zeben D., Breedveld F.C., 1996; Houssien D.A. et al., 1998; Schellekens G.A. et al., 1998). Проте в дебюті захворювання, на етапі раннього РА, РФ виявляється менш ніж у 25% хворих, що значно знижує його значення для ранньої діагностики цього захворювання (Eggelmeijer F. et al., 1990; Atkinson J.C. et al., 1992; Witte T. et al., 2000), особливо у дебюті РА (Eberhardt K.V. et al., 1988). РА серопозитивний за РФ супроводжується більш важким ураженням суглобів і частіше позасуглобовими проявами порівняно з серонегативним РА. Виявлення РФ в дебюті РА у концентрації >40 МО/мл є одним із факторів несприятливого прогнозу РА, пов'язаного з раннім розвитком суглобових деструкцій та інвалідизацією пацієнтів, тоді як у серонегативних пацієнтів захворювання перебігає легше. Зокрема, ревматоїдні вузлики та інші прояви васкуліту виявляються частіше у серопозитивних за РФ пацієнтів. Більше того, інвалідизація та смертність від РА вищі саме у групі серопозитивного варіанта захворювання. Значення повторних визначень вмісту РФ для контролю за перебігом захворювання має незрівнянно менше значення, ніж моніторинг маркерів гострофазної відповіді. Проте у пацієнтів із РА можлива сероконверсія як в один, так і в інший серологічний варіант захворювання, що залежить від активності й тривалості патологічного процесу, а також від лікування, що проводиться. Сероконверсія з серопозитивного у серонегативний варіант РА виникає рідко і зазвичай супроводжується повною клінічною ремісією захворювання.

Хоча РФ входить до класифікаційних критеріїв РА, його виявлення не дозволяє довести РА у разі атипичної клінічної картини, а відсутність РФ у сироватці хворого не дозволяє виключити діагноз РА.

Так, симетричний поліартрит, характерний для РА, визначається у хворих на системний червоний вовчак, синдром Шегрена, вірусними інфекціями та іншими захворюваннями.

Саме тому дуже важливим є пошук факторів, визначення яких буде значущими маркерами ранньої діагностики РА. Так, на сучасному етапі розвитку діагностики РА важливим додатком до виявлення його ранньої стадії розглядають антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) (Schellekens G.A. et al., 1998).

Початком досліджень АЦЦП слід вважати 1964 р., коли R. Nienhuis та E. Mandema у процесі вивчення антитілів при ревматичних захворюваннях виявили у пацієнтів із РА так званий антиперинуклеарний фактор (АПФ). Використовуючи метод непрямой імунофлюоресценції, автори визначили, що взаємодія сироватки крові пацієнтів із РА з клітинами слизової оболонки щокі дає крапчасте свічення розміщених навколо ядра частинок (Насонов Е.Л., Штурман В.З., 1993). Зазначені антитіла виявили високу специфічність (96–99%) та чутливість (76–87%) при РА, також був встановлений кореляційний зв'язок їх наявності з більш тяжким перебігом захворювання.

У 1979 р. В. Young та співавтори виявили антитіла, що реагували з епітелієм стравоходу криси. Також визначено високу специфічність цих антител при РА. Вони отримали назву антикератинових антител (АКА). У кінці 90-х років ХХ ст. виявлено, що антигеном для АПФ, АКА, а також для антифілагринових антител (АФА) є цитрулін. Цитрулінові пептиди становлять посттрансляційно модифіковані залишки аргініну (Bas S. et al., 2000; Genevay S. et al., 2002). Процес цитрулінування пептидів відбувається за участю фермента пептидиларгініндеіменіази (ПАД). На сьогодні відомо 4 типи цього ферменту: ПАД-1 та ПАД-3 виявлені переважно у епідермісі та волосяних фолікулах, ПАД-2 — у клітинах м'язової, мозкової та гемопоетичної тканин, а ПАД-4 — у макрофагах та моноцитах. Останні два ізотипи — найбільш вірогідні кандидати для активації цитрулінування синовіальних білків при РА. У фізіологічних умовах ПАД-2 та ПАД-4 неактивні. Цитрулінування синовіальних білків є активним процесом, що виникає під час запалення (Vossenaar E.R. et al., 2004; Charpy-Regaud S.M. et al., 2005).

Фізіологічна роль цитрулінування, найбільш ймовірно, полягає у виконанні важливої ролі щодо підготовки внутрішньоклітинних білків до деградації під час апоптозу, а також у регуляції транскрипції внаслідок цитрулінування гістонів (Menard H.A. et al., 2000; Masson-Bessierre C. et al., 2003). У дослідженні С. Masson-Bessierre та співавторів (2003) продемонстровано, що у запальній синовіальній тканині цитрулінові білки представлені віментином, альфата бета-ланцюгами фібрину.

Е. Vossenaar та співавтори (2004) на мишиній моделі та у людини вивчали локальну продукцію в синовіальній тканині цитрулінових пептидів і антитіл до них. Вони продемонстрували, що у пацієнтів з РА концентрація АЦЦП у синовіальній рідині у 1,4 раза вища від концентрації у сироватці крові, що свідчить про локальну продукцію цих антител.

На сьогодні основну увагу дослідників спрямовано на виявлення ролі АЦЦП у діагностиці РА, встановлення їх прогностичного значення та зв'язку з активністю захворювання.

Проведено цілий ряд досліджень щодо оцінки чутливості та специфічності АЦЦП при РА. При використанні циклічного цитрульованого пептиду філагрину першого покоління чутливість АЦЦП була варіабельною — від 41 до 68%. Нещодавно було запропоновано використовувати пептиди, які б дозволили розробити набір другого покоління для визначення АЦЦП. Чутливість методу при цьому зросла до 75–80%, а специфічність збереглася на рівні >98% (van Gaalen F.A. et al., 2005). Зазначену високу специфічність АЦЦП відзначають всі дослідники при різній тривалості захворювання. При інших ревматичних захворюваннях АЦЦП виявляли не більше ніж у 3% випадків у разі системної склеродермії, в 1% — при васкуліті; реактивному артриті та хворобі Шегрена. При інфекційних захворюваннях (туберкульоз, вірусний гепатит, ієрсиніоз, бактеріальний ендокрадит) позитивними за АЦЦП були не більше 2% пацієнтів. І хоча наявність АЦЦП тісно пов'язана з наявністю РА, вони не є необхідними для маніфестації захворювання, оскільки в дебюті у приблизно 20% пацієнтів з РА немає цієї групи антитіл (Vossenaar E.R. et al., 2004; Charuy-Regaud S.M. et al., 2005).

Чутливість АЦЦП в середньому становить від 41 до 88%. Таку низьку чутливість можна пояснити гетерогенністю цитрулінових білків. Відзначимо, що за даними різних авторів, АЦЦП виявляли у 34–69,3% пацієнтів з РА, серонегативних за РФ (Tuomi T., 1989; Suzuki K. et al., 2003). Це є свідченням безсумнівної діагностичної цінності цього серологічного маркера.

Отже, АЦЦП мають схожу з РФ чутливість при РА і зарекомендували себе як найбільш специфічний маркер для цього захворювання. Цей тест особливо вагомий у сумнівних випадках або у серонегативних за РФ пацієнтів з підозрою на РА. Зміст АЦЦП не корелює з титрами РФ, що дозволяє розглядати ці антитіла як незалежні серологічні маркери захворювання.

Однак недостатня чутливість вищезазначених методів потребує подальшого вивчення імунологічних маркерів, які можна застосувати як діагностичні або прогностичні фактори при РА.

Останнім часом проводиться вивчення інтерлейкіну (ІЛ)-17 — цитокіну, що секретується активованими СД4 Т-клітинами і вважається раннім ініціатором Т-залежної запальної реакції. Незважаючи на значну роль ІЛ-17 в захисті людського організму від інфекційних патогенів, цей цитокін зв'язаний з аутоімунними захворюваннями, такими як хвороба Крона, системний червоний вовчак та РА. ІЛ-17 секретується в синовії та синовіальну рідину і виявляє додатковий і навіть синергічний ефект з фактором некрозу пухлин (ФНП)- α та ІЛ-1 в індукції цитокінів та пошкодженні суглобів *in vitro* та *in vivo*. В пробах *in vitro* показано, що ІЛ-17 через активацію нуклеарного фактора NF- κ B стимулює продукцію прозапальних цитокінів та хемокінів, а в подальшому — матриксних металопротеїназ. Проведені експериментальні роботи (Koenders M.I. et al., 2006) показали важливе значення

ІЛ-17 як в ініціації, так і в прогресуванні патологічного процесу при РА. Це продемонстровано на мишах, дефіцитних за рецептором-антагоністом до ІЛ-1 (ІЛ-1Ra). У мишей з ІЛ-1Ra (+) ІЛ-17 у значній кількості визначався в суглобах та супернатантах лімфоцитів. У мишей дефіцитних за ІЛ-1Ra (–) артрит не розвивався та відзначено суттєвий дефіцит ІЛ-17. Подальше лікування експериментального артриту антитілами до ІЛ-17, що блокують секрецію цього цитокіну, зумовило зменшення вираженості запалення суглобів, деструкції хряща та кісткового ерозуювання. Крім того, відзначено пригнічення цим препаратом секреції ФНО- α та ІЛ-1.

ІЛ-17 стимулює секрецію макрофагами, епітеліальними, ендотеліальними клітинами та фібробластами цитокінів, а саме ФНО- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора, простагландину E₂, запальний протеїн макрофагів-1 (MIP-1), а в подальшому — матриксних металопротеїназ (MMP).

MMP відіграють важливу роль у патологічній деструкції сполучної тканини при РА, кардіоваскулярних захворюваннях тощо. MMP представляють собою сімейство більше ніж 15 Zn-залежних ендопептидаз з екстрацелюлярною активністю, що здатні зруйнувати будь-який компонент екстрацелюлярного матриксу. У фізіологічних умовах MMP продукується сполучною тканиною та бере участь у remodelюванні тканин та відновних процесах при тканинному пошкодженні. У патологічних умовах основним джерелом MMP є макрофаги, які відіграють ключову роль у запальному процесі.

MMP-3 (також називаємо стромелізин-1 або транзит) секретується різними клітинами, включаючи фібробласти, ендотеліальні клітини, макрофаги, остеобласти тощо. Велика кількість протеїнів є субстратом для MMP-3, найбільш важливі — це колаген III; IV; V і X, желатин, фібронектин, ламінін, еластин, казеїн, сироватковий амілоїд А та MMP-1; 7; 8; 9 та 13. Таким чином MMP-3 відіграє важливу роль у матриксній реорганізації та патологічній деструкції тканин.

Одним із механізмів, що бере участь у запуску та регуляції імунної відповіді, є система CD40-рецептор/CD40-ліганд (CD40R/CD40L), що слугує коstimулятором взаємодії імунокомпетентних клітин та інших клітин організму. Вперше CD40L був ідентифікований у 1992 р. на Т-клітинах, а в 1995 р. стало відомо про експресію CD40R на ендотеліальних клітинах. На сьогодні відомо, що молекули CD40R та трансмембранний ліганд експресуються на Т-і В-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритних, ендотеліальних клітинах, тромбоцитах тощо (Mach F. et al., 1997). Активація експресії цих рецепторів може бути викликана інфекційними агентами, механічними пошкодженнями, білками теплового шоку тощо. Під час взаємодії імунокомпетентних клітин існує двостороннє спрямування сигналів. Якщо коstimулюючий сигнал CD40R/CD40L слабкий або відсутній, імунна відповідь слабшає (як гуморальна так і клітинна) внаслідок порушення взаємодії Т-лімфоцитів з антигенпрезентуючими клітинами — макрофагами, В-лімфоцитами, дендритними клітинами. Взаємодія CD40R/CD40L (як трансмембранного, так і розчинного у сироватці

крові) регулює та підтримує в організмі декілька процесів: імунну відповідь, запальну реакцію, стимулюючи секрецію цитокинів, а також MMP (Freedman J.E. et al., 2003; Schnobeck U., Libby P., 2001).

Мета нашого дослідження — визначення стану клітинного та гуморального імунітету, а також ролі факторів, що формують або впливають на розвиток імунозапальної та аутоімунної реакцій (ІЛ-17, CD40R, CD40L та MMP-3), беручи участь в імунопатогенезі РА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 38 хворих з підозрою на РА та 15 практично здорових людей віком від 21 до 69 років. Серед обстежених пацієнтів основної групи в ході дослідження у 8 пацієнтів виявлено недиференційований артрит або артрит іншого походження.

Ступінь активності РА оцінювали за рекомендаціями М.Г. Астапенко та А.І. Нестерова (1985); для кількісної оцінки активності використовували комбінований індекс активності DAS (Disease Activity Score) у модифікації DAS28 за рекомендаціями EULAR. При підрахунку DAS28 враховуються такі показники, як болючість (КБС28) та припухлість (КПС28) за 28 суглобами, величина ШОЕ (мм/год), загальна оцінка стану здоров'я пацієнтом (ВАШ).

$DAS28=0,56 (БС28)+0,28 \cdot (ПС28)+0,70 \cdot Ін(ШОЕ)+0,014 \cdot (ЗСЗ)$.

Класифікація активності РА за EULAR така: низька (<3,1), середня (3,2–5,2), висока (>5,2).

У обстежених нами хворих на РА у 13 (43%) осіб встановлено низьку ступінь активності, у 11 (37%) — середню, у 6 (20%) — високу.

Імунологічне обстеження включало визначення кількості та субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD40, CD154) за допомогою моноклональних антитіл з обліком реакції на проточному цитофлюориметрі, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (за Дігеоном), імуноглобулінів G, M, A (за Манчіні). Рівень аутоантитіл до синовію визначали за Н.І. Кондрашовою. Показники СРБ («DAI», USA), sCD40L, MMP («Bender MedSystems», Austria), ІЛ-17 («Biosource», Belgium), РФ («Векторбест», Росія), антитіла до циклічного цитрулінового пептиду («Axies-Shield Diagnostic», Великобританія) визначали методом ІФА згідно з інструкцією виробника.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що в загальній групі хворих на РА стан клітинних та гуморальних факторів системного імунітету значною мірою відрізняється від показників практично здорових людей (табл. 1). У цих пацієнтів виявили значно підвищені рівні імуноглобулінів всіх класів, ЦІК, СРБ та ШОЕ, що свідчить про розвиток імунозапальної реакції. Цей факт також підтверджується і високим рівнем ІЛ-17, MMP-3 і розчинного CD40L та зниженням кількості лімфоцитів з експресією трансмембранного CD40L (CD154). Підвищення рівнів аутоантитіл до синовію, РФ та АЦЦП відображає розвиток аутоімунної реакції, що протікає при РА по гуморальному типу.

Більш детальний аналіз отриманих результатів показав залежність імунних показників від активності захворювання, що визначалася за індексом DAS28 (табл. 1). Клінічні показники, такі як КБС, КПС та ВАШ, у хворих були відповідними.

Так, у пацієнтів з низьким ступенем активності РА кількість і субпопуляційний склад лімфоцитів достовірно не відрізнялися від показників групи практично здорових осіб. Водночас рівень імуноглобулінів різних класів був помірно підвищений, а рівень ЦІК, СРБ та специфічні маркери РА (РФ, АЦЦП і антитіла до синовію) були достовірно вищими.

Кількість ІЛ-17 не відрізнялася від показників практично здорових осіб, а рівень MMP-3 був високим у 80% хворих цієї групи. Показники системи CD40/CD40L були різними. Так, мембранозв'язані фактори (рівень CD40 та CD154–CD40L) практично не змінювалися, а розчинний CD40L був високим майже у всіх хворих.

У пацієнтів із середнім ступенем активності РА імунні показники в цілому подібні до показників попередньої групи. Достовірно вищими були лише кількість Т-хелперів (CD4), яка була значно вищою у 60% хворих, АЦЦП та ІЛ-17.

Таблиця 1
Імунологічні показники хворих на РА залежно від активності патологічного процесу за індексом DAS28

Показник	Практично здорові (n=15)	Хворі на РА (n=30)	Активність захворювання за DAS28		
			низька (n=13)	середня (n=11)	висока (n=6)
Активність DAS28	–	3,7±0,3	2,3±0,2	3,8±0,2	6,3±0,2
КБС	–	11,7±1,3	6,5±0,6	11,8±1,3	22,7±1,3
КПС	–	7,3±1,3	2,5±0,4	6,4±1,0	19,5±1,5
ВАШ	–	46,6±5,0	27,1±3,5	47,0±6,2	88,2±3,0
CD3, %	62,6±0,8	66,2±1,7	66,1±2,3	63,8±3,2	71,3±2,4*
CD4, %	32,8±0,9	40,3±2,1*	37,3±3,4	40,9±3,1*	45,1±4,5*
CD8, %	27,3±0,7	27,3±1,5	28,9±1,8	26,1±2,6	21,5±1,5*
CD16, %	14,7±0,9	10,4±0,9	11,9±1,8	8,3±0,7	11,8±1,8
IPI	1,4±0,06	1,6±0,2	1,4±0,2	1,7±0,2	2,4±0,1* ^{ab}
CD19, %	9,7±0,4	10,2±1,0	10,1±0,6	9,0±2,2	13,0±2,6*
IgG, г/л	10,8±0,3	14,3±1,2*	13,0±1,4	13,4±1,8	14,7±2,3*
IgA, г/л	2,1±0,1	4,0±0,5*	3,5±0,2*	3,4±0,8*	4,4±0,7*
IgM, г/л	1,1±0,2	1,7±0,1*	1,5±0,2	2,0±0,2*	1,7±0,2*
ЦІК, (од. опт. щіл.)	69,8±2,5	210,3±28,7*	223,3±48,0*	199,2±36,7*	256,7±97,4*
СРБ, мг/л	1,1±0,18	16,0±1,6*	14,0±1,9*	14,0±1,7*	24,0±5,1* ^{ab}
Антитіла до синовію, (ум. од.)	0	25,6±1,3*	23,3±2,1*	27,1±1,8*	26,7±3,3*
ШОЕ, мм/год	<10	25,1±2,1*	18,5±2,8*	24,8±2,3*	40,0±1,7* ^{ab}
РФ сум, МО/мл	<40	230,7±54,4*	249,7±80,5*	203,5±126,4*	243,1±117,6*
РФ IgM, МО/мл	0	1,9±0,4*	1,5±0,6*	1,8±1,0*	2,9±0,3* ^{ab}
АЦЦП, МО/мл	<5	105,4±23,0*	24,4±13,8*	152,7±4,2*	168,0±24,2* ^a
ІЛ-17, пг/мл	2,0±0,8	66,0±29,5*	2,3±0,9	10,6±2,4*	296,6±108,9* ^{ab}
MMP-3, нг/мл	5,7±2,9	86,8±23,0*	56,5±14,8*	34,4±11,7*	108,2±53,2*
CD40, %	8,5±0,6	11,9±1,4	10,8±1,1	10,1±1,7	11,8±2,2
CD154, %	10,6±2,2	6,7±1,3	8,1±2,6	6,8±2,1	3,7±0,5* ^{ab}
sCD40L, нг/мл	1,2±0,2	9,5±1,2*	8,4±2,2*	10,8±1,9*	8,6±2,2*

*Вірогідна різниця: з групою практично здорових людей (p<0,05); ^aз хворими з низькою активністю РА (p<0,05); ^bз хворими із середньою активністю РА (p<0,05).

У хворих з **високим ступенем активності РА** майже всі фактори, що характеризують активну аутоімунну та імунозапальну реакції значно відрізнялися від групи показників практично здорових людей. Так, у цих пацієнтів спостерігалось підвищення кількості Т-лімфоцитів (CD3). Значне підвищення імунорегуляторного індексу (ІРІ) за рахунок підвищеної кількості Т-хелперів (CD4) та зниження кількості Т-супресорів (CD8) свідчить про наявність аутоімунізації хворих. Аутоімунізацію пацієнтів з РА підтверджують також високі рівні ЦІК, РФ, АЦЦП, аутоантитіл до синовію та кількості антитілоутворюючих В-лімфоцитів. В-лімфоцити — це, з одного боку, антигенпрезентуючі клітини, що представляють антиген або аутоантиген Т-лімфоцитам. Внаслідок цього Т-клітини активуються, відбувається запуск Т-залежної імунної відповіді та продукція великої кількості прозапальних цитокінів (ІЛ-17, ФНО- α , ІЛ-6, ІЛ-8 тощо). З іншого боку, В-лімфоцити, захоплюючи антиген, самі є продуцентами цитокінів, що викликають запальний процес та пошкодження суглобів. Крім того, В-лімфоцити синтезують аутоантитіла (зокрема РФ, аутоантитіла до синовію та АЦЦП), які, самостійно взаємодіючи з рецепторами клітин і тканин, а також утворюючи з антигеном ЦІК, сприяють активації комплементу, гіперсекреції монокінів, лімфокінів та інших прозапальних факторів, посилюючи перебіг РА (Лапин С.В., Тольян А.А., 2006).

Показники імунозапальної реакції, а саме рівень імуноглобулінів всіх класів, СРБ, ММР-3, ІЛ-17 та sCD40L, були високими. Водночас рівень трансмембранних CD40L (CD154) значно знижувався в цій групі обстежуваних. Т-лімфоцити експресують CD40L тимчасово для взаємодії з рецептором CD40, що сприяє вступу В-лімфоцитів у клітинний цикл імунної відповіді. Зниження кількості Т-клітин, що експресують CD40L, з одного боку, свідчить про те, що трансмембранний CD40L злущується з поверхні клітин (це підтверджує значна кількість розчинного CD40L в сироватці крові) для взаємодії з В-клітинами, кількість яких також підвищується у хворих з високою активністю РА. Цей процес сприяє запуску та підтриманню імунозапальної та аутоімунної реакції (Freedman J.E., 2003). А з другого боку, такий сигнал (зв'язування CD40L з CD40-рецепторами В-лімфоцитів) має важливе значення для розвитку гуморальної імунної відповіді на Т-залежні антигени, яка значно слабшає у цієї категорії хворих.

Більшу інформативність для розуміння ролі та участі імунних факторів у розвитку імунопатологічних реакцій дало визначення ступеня відхилення від нормальних показників кожного значимого фактора.

З наведених даних (табл. 2) видно, що з підвищенням активності патологічного процесу у пацієнтів з РА підвищується і кількість Т-хелперів, і кількість хворих з високими показниками цього фактора. Аналогічна картина спостерігається і при характеристиці рівней ІgА, СРБ, ЦІК, ШОЕ, РФ ІgМ, sCD40L. Водночас кількість хворих з високими показниками

АЦЦП та ММР-3 була великою у всіх групах, але ступінь відхилення цих показників від норми різко відрізнявся по групах. Так, якщо у 60% пацієнтів з низькою активністю РА рівень АЦЦП становив Х ступінь відхилення від норми, то в групі з середньою активністю вже у 100% хворих ступінь активності антитіл дорівнював XV, а в групі з високою активністю — XVI. Концентрація ММР-3 у хворих з низькою і середньою активністю патологічного процесу була VI–VII ступеня відхилення, то в групі з високою активністю — IX ступеня. Показним виявився і розгляд ступеня відхилення і кількості пацієнтів з високим рівнем секреції ІЛ-17. Цей цитокін був високим при III ступені і лише у 39% хворих з низькою активністю РА. У хворих з середньою активністю патологічного процесу рівень ІЛ-17 був високим у 91% обстежуваних і вже при VI ступені відхилення від норми, тоді як у осіб з високою активністю захворювання він був надмірно високим у 100% хворих і становив XX ступінь відхилення.

Таблиця 2
Ступінь відхилення від норми та процент хворих на РА з високими показниками залежно від активності патологічного процесу за індексом DAS28

Показник	Активність захворювання за індексом DAS28		
	низька (n=13), % (ступінь відхилення)	середня (n=11), % (ступінь відхилення)	висока (n=6), % (ступінь відхилення)
CD4	50 (I)	60 (II)	100 (II)
IgA	33 (I)	71 (II)	100 (II)
ЦІК	100 (IV)	100 (IV)	100 (V)
СРБ	100 (VIII)	100 (VIII)	100 (X)
ШОЕ	61 (IV)	100 (IV)	100 (VI)
РФ сум	100 (IV)	100 (IV)	100 (IV)
РФ ІgМ	60 (XII)	67 (XIII)	100 (XIV)
АЦЦП	60 (X)	100 (XV)	100 (XVI)
ІЛ-17	39 (III)	91 (VI)	100 (XX)
ММР-3	83 (VII)	70 (VI)	100 (IX)
sCD40L	83 (X)	100 (XI)	100 (XI)

Для встановлення наявності чи відсутності взаємозв'язків між факторами імунної системи з активністю захворювання нами проведено кореляційний аналіз між цими показниками (табл. 3). Встановлено наявність високого позитивного кореляційного зв'язку, по-перше, основних маркерів РА — СРБ, ШОЕ, АЦЦП. По-друге, нами виявлено високий позитивний зв'язок з активністю РА також ІЛ-17. В свою чергу, ІЛ-17 позитивно корелював з рівнем ЦІК, АЦЦП, РФ ІgМ, кількістю CD4, але мав від'ємний зв'язок з супресорно-кілерними Т-лімфоцитами (CD8).

Таблиця 3
Кореляційний зв'язок імунних показників з активністю РА (за індексом DAS28) та ІЛ-17 (p<0,05)

Показник	Активність РА за індексом DAS28	ІЛ-17
CD4	–	0,4
CD8	–	-0,4
ЦІК	–	0,4
СРБ	0,5	–
ШОЕ	0,7	–
РФ ІgМ	0,5	0,4
АЦЦП	0,8	0,5
ІЛ-17	0,7	–

Враховуючи те, що прозапальний ІЛ-17 був показний при РА, про що свідчить його зв'язок з активністю хвороби, а також імунозапальними та аутоімунними показниками, ми поділили обстежуваних хворих на дві групи. До 1-ї групи увійшли пацієн-

ти з нормальними показниками цього цитокіну, до 2-ї — з високими показниками (табл. 4). Аналіз отриманих результатів свідчить, що ці групи хворих значно відрізняються за рівнем імунних факторів, які характеризують різне направлення імунопатологічного реагування.

Таблиця 4
Показники імунзапальної та аутоімунної реакції хворих на РА залежно від рівня ІЛ-17

Показник	Практично здорові люди (n=10)	Група з нормальним рівнем ІЛ-17 (n=18)	Група з високими показниками ІЛ-17 (n=12)
Активність за DAS28	—	2,8±0,2	5,0±0,4
КБС	—	8,4±1,1	16,7±2,0
КПС	—	3,9±0,8	12,3±2,3
ВАШ	—	32,8±4,6	67,3±7,2
CD3, %	62,6±0,8	65,3±2,2	68,2±2,9*
CD4, %	32,8±0,9	39,0±2,4*	42,8±4,1*
CD8, %	27,3±0,7	28,4±1,7	22,2±1,5 ^Δ
CD16, %	14,7±0,9	10,2±1,3	10,9±1,2
ІРІ	1,4±0,06	1,5±0,2	1,8±0,3
CD19, %	9,7±0,4	8,5±1,0	13,7±1,5 ^Δ
IgG, г/л	10,8±0,3	13,5±1,5	15,5±2,0*
IgA, г/л	2,1±0,1	3,9±0,7*	4,1±0,8*
IgM, г/л	1,1±0,2	1,7±0,2*	1,8±0,1*
ЦІК (од. опт. щіл.)	69,8±2,5	203,5±36,9*	221,7±49,5*
СРБ, мг/л	1,1 ± 0,18	14,5±1,6*	19,3±3,2 ^Δ
ШОЕ, мм/год	<10	20,6±2,4*	31,8±2,8 ^Δ
РФ сум, МО/мл	<40	226,6±67,8*	243,1±117,6*
РФ IgM, МО/мл	0	1,6±0,5*	2,9±0,3 ^Δ
АЦЦП, МО/мл	<5	119,5±22,7*	168,0±24,2 ^Δ
ІЛ-17, пг/мл	2,0±0,8	2,7±0,6	160,9±66,2 ^Δ
ММР-3, нг/мл	5,7±2,9	101,2±35,3*	73,7±28,2*
CD40, %	8,5±0,6	10,6±1,0	14,6±3,5*
CD154, %	10,6±2,2	10,8±2,8	3,4±0,4 ^Δ
sCD40L, нг/мл	1,2±0,2	6,3±1,6*	5,2±1,8*

У табл. 4 і 5: *вірогідна різниця: з групою практично здорових людей ($p < 0,05$); ^Δміж групами обстежуваних ($p < 0,05$).

Так, у хворих групи з високими показниками ІЛ-17 виявили високу активність патологічного процесу за індексом DAS28, тоді як у хворих з нормальними показниками цього цитокіну активність РА була нижча. Відповідно у хворих з високим ІЛ-17 відзначали більшу КБС та КПС, а також вищі показники оцінки загального стану здоров'я пацієнта за ВАШ. Важливим є той факт, що у групі з високим рівнем ІЛ-17 виявлено більш виражені кісткові зміни за даними рентгенологічного дослідження: пацієнти з РА II рентгенологічної стадії за класифікацією Штейброкера становили 58%, тоді як у групі з низьким рівнем ІЛ-17 — 33%.

У пацієнтів групи з високими показниками ІЛ-17 кількість Т-лімфоцитів (CD3) за рахунок Т-хелперів (CD4) була дещо вищою, ніж у групі з низькими показниками ІЛ-17, тоді як кількість Т-супресорно-кіллерних лімфоцитів (CD8) значно нижчою, що зумовило підвищення ІРІ. Це свідчить про зниження контролю та регуляції аутоімунного процесу, враховуючи також активацію В-лімфоцитів (CD19), які продукують антитіла. У цих хворих були високими і інші показники імунзапальної реакції — рівень імуноглобулінів всіх класів, СРБ, ШОЕ, кількість лімфоцитів з експресією CD40. Водночас експресія CD154 у групі з високими показниками ІЛ-17 була значно нижчою, ніж у хворих з нормальними показниками ІЛ-17. Показники аутоімунної реакції

особливо не відрізнялися в зазначених групах обстежуваних пацієнтів, за винятком кількості антитілоутворюючих В-лімфоцитів та РФ IgM, які були достовірно вищими у хворих з високими показниками ІЛ-17. Рівні ЦІК, РФ IgG та АЦЦП були високими в обох групах.

Таким чином, оскільки ІЛ-17 секретується активованими Т-хелперами (CD4), він є важливим чинником Т-залежної імунзапальної реакції при РА.

Для підтвердження високої чутливості та специфічності ранніх маркерів РА нами зіставлено отримані дані хворих на РА та хворих з недиференційованим артритом чи артритом іншого походження (НДА). Аналіз отриманих результатів (табл. 5) свідчить про важливу роль факторів імунітету (ІЛ-17, ММР-3), що досліджуються у діагностиці РА, порівняно з основними маркерами запалення — рівня СРБ та ШОЕ. У пацієнтів із НДА рівень СРБ був високим, хоча і вірогідно нижчий за показники хворих на РА. Рівень ШОЕ в цих групах обстежуваних не відрізнявся.

Таблиця 5
Показники імунзапальної реакції у хворих на РА

Показник	Практично здорові особи	Хворі з НДА (n=8)	Хворі з РА (n=30)
Активність за DAS28	—	2,5±0,2	3,7 ± 0,3
СРБ, мг/л	1,1±0,1	9,0±1,7	16,0±1,6 ^Δ
ШОЕ, мм/год	<10	20,0±4,4	25,1±2,1
ІЛ-17, пг/мл	2,0±0,8	0,9±0,3	66,0±29,5 ^Δ
ММР-3, нг/мл	5,7±2,9	16,1±4,3	86,8±23,0 ^Δ

Водночас секреція цитокіну ІЛ-17 у жодного хворого з НДА не підвищувалася, тоді як у 70% хворих на РА він був у більшому чи меншому ступені високим.

Рівень ММР-3 був високим у 50% хворих з НДА, його підвищення відбувалося в 2–3 рази. Водночас у хворих на РА рівень ММР-3 був високим у 82% хворих з підвищенням показника у більшості пацієнтів в 10–40 раз.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані результати, а саме велика кількість Т-лімфоцитів за рахунок Т-хелперів, висока секреція ІЛ-17 та зниження експресії CD40L на лімфоцитах з підвищенням його в сироватці крові свідчать про розвиток у хворих на РА Т-залежної імунзапальної реакції, що найбільш виражена у пацієнтів з високим ступенем активності патологічного процесу. Це підтверджує висока концентрація в сироватці крові СРБ, ШОЕ та ММР-3. Активація Т-клітин сприяє активації В-клітин, які продукують велику кількість різного роду антитіл — від загальних імуноглобулінів до аутоантитіл (РФ та АЦЦП) з утворенням ЦІК. Численність аутоантитіл в крові та синовіальній рідині свідчить про втрату толерантності до складових елементів тканин і білків. IgG — переважаючий клас імуноглобулінів сироватки крові, що визначають якість та інтенсивність вторинної імунної відповіді на антиген. Саме імуноглобулінами цього класу представлені антигенспецифічні антитіла, що виявляють при більшості аутоімунних захворювань. IgA є основним секреторним імуноглобу-

ліном і відображає стимуляцію слизових оболонок. Первинну імунну відповідь на антиген відображають IgM. Утворення імунних комплексів — частина нормальних процесів взаємодії антитіл з антигеном. Поява екзогенного антигену в крові та гуморальна імунна відповідь є основною причиною формування ЦІК. Активація гуморальної відповіді — основа розвитку аутоімунного процесу (Лапін С.В., Тотолян А.А., 2006).

Рівні ІЛ-17, CD40L та MMP-3 яскраво відображають ступінь активності запального процесу, а також є важливим доповненням до основних діагностичних маркерів РА.

Такі імунологічні фактори, як IgA, ЦІК, СРП, РФ IgG, РФ IgM, АЦЦП, MMP-3, sCD40L можна розглядати як фактори ранньої діагностики запального процесу, тому що вже на етапі встановлення за індексом DAS28 низької активності РА ці показники були вже значно підвищеними, а в групі з високою активністю патологічного процесу — гіперактивовані та, на наш погляд, формували імунопатологічні (імунозапальні та аутоімунну) реакції.

ЛІТЕРАТУРА

- Борткевич О.П.** (2003) Прогрессирование локальных изменений костной ткани суставов больных ранним ревматоидным артритом и прогрессирование его течения. Укр. ревм. журн., 3(13): 62–68
- Лапін С.В., Тотолян А.А.** (2006) Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Человек, Санкт-Петербург, 128 с.
- Насонов Е.Л., Штутман В.З., Сперанский А.И.** (1993) Антиперинуклеарный фактор и антитела к кератину: новые серологические маркеры ревматоидного артрита. Клин. ревматология., 2: 20–24.
- Atkinson J.C., Travis W.D., Slocum L. et al.** (1992) Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjogren's syndrome., Arth. Rheum., 35: 1368–1372.
- Bas S., Perneger T.V., Mikhnevitch E. et al.** (2000) Association of rheumatoid factors and anti-fillagrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 39:1082–1088.
- Chapuy-Regaud S.M., Sebagg M., Baeten D. et al.** (2005) Fibrin deimination in synovial tissue is not specific for rheumatoid arthritis but commonly occurs during synovitides. J. Immunol., 174: 5057–5064.
- Combe B.** (2003) The French early arthritis registry. Clin. Exp. Rheumatol., 21(5): 123–128.
- Eberhardt K.B., Svensson B., Truedson I. et al.** (1988) The occurrence of rheumatoid factor isotypes in early definite rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 15: 1070–1074.
- Eggelmeijer F., Otten H.G., de Rooy H.H. et al.** (1990) Significance of rheumatoid factor in seronegative rheumatoid arthritis. Rheumatol., 10: 43–46.
- Freedman J.E.** (2003) CD40-ligand assessing risk instead of damage? N. Engl. J. Med., 348: 11163–1165.
- Genevay S., Hauem G., Verpillat P. et al.** (2002) An eight year prospective study of outcome prediction by antiperinuclear factor and antikeratin antibodies at onset of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 61: 734–736.
- Grassi W., De Angelis R., Lammanna G., Cervini C.** (1998) The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur. J. Radiol., 1: 18–24.
- Harris E.D.** (1990) Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. New Eng. J. Med., 322: 1277–1289.
- Houssien D.A., Jonsson T., Davies E., Scott D.L.** (1998) Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens. Scand. J. Rheumatol., 27: 46–53.
- Hulselmann J.L., Zeidler H., Hulsemann J.L., Zeidler H.** (1999) Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid nodules and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic. Ann. Rheum. Dis., 58 (5): 278–280.
- Koenders M.I., Joosten L.A.B., van den Berg W.B.** (2006) Potential new targets in arthritis therapy: interleukin (IL)-17 and its relation to tumour necrosis factor and IL-1 in experimental arthritis. Ann. Rheum. Dis., 65(3): 29–33.
- Mach F., Schonbeck U., Sukhova C.K. et al.** (1997) Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci USA., 94: 6930–6932.
- Masson-Bessiere C., Sebbag M., Girbal-Neuhauser E. et al.** (2003) The major synovial targets of rheumatoid arthritis-specific antifillaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. J. Immunol., 166: 4177–4184.
- Menard H.A., Lapointe E., Rochdi M.D. et al.** (2000) Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. Arthritis. Res., 2: 429–432.
- Quinn M.A., Conaghan P.G., Emery P.** (2001) The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology (Oxford) 40: 1211–1220.
- Schonbeck U., Libby P.** (2001) The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. Cell Mol. Life Sci., 58: 40–43.
- Suzuki K., Sawada T., Murakami A. et al.** (2003) High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol., 32(4): 197–204.
- Tuomi T.** (1989) Which antigen to use in the detection of rheumatoid factors? Comparison of patients with rheumatoid arthritis and subjects with false positive rheumatoid factors reactions. Clin. Exp. Immunol., 77: 349–355.
- Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H. et al.** (1998) Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J. Clin. Invest., 101(1): 273–281.
- Swedler W., Wallman J., Froelich C.J. et al.** (1997) Routine measurement of IgM, IgG, IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 24: 1037–1044.
- van Gaalen F.A., Linn-Rasker S.P., van Venrooij W.J. et al.** (2004) Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arth. Rheum., 50: 709–715.
- van Gaalen F.A., Visser H., Huizinga T.W.** (2005) A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first- and second anti-cyclic citrullinated peptides autoantibody (CCP1 and CCP2) tests for rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., online 30 Mar 2005.-doi 10.1136/ard.2004.035089.
- van Zeben D., Breedveld F.C.** (1996) Prognostic factors in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 44: 31–33.
- Vossenaar E.R., Radstake T.R.D., van der Heijde A. et al.** (2004) Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. Ann. Rheum. Dis., 63: 373–381.

Witte T., Hartung K., Sachse C. et al. (2000) Rheumatoid factors in systemic lupus erythematosus: associations with clinical and laboratory parameters/ SLE study group. *Rheumatol. Int.*, 19(3): 107–111.

Young B.J., Mallya R.K., Leslie R.D. et al. (1979) Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 2: 97–99.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ ФАКТОРОВ АУТОИММУНОЙ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**В.Н. Коваленко, Т.И. Гавриленко,
Н.А. Рыжкова, О.П. Борткевич,
Ю.В. Белявская**

Резюме. С целью определения состояния клеточного и гуморального иммунитета, а также роли факторов, которые формируют или влияют на развитие иммунновоспалительной и аутоиммунной реакции, обследованы 38 больных с подозрением на ревматоидный артрит (РА) и 15 практически здоровых лиц. Иммунологическое исследование включало определение количества и субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD40, CD154), уровня циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов G, M, A, уровня аутоантител к синовию. Концентрации в сыворотке крови C-реактивного белка, sCD40L, матричных металлопротеиназ, интерлейкина (ИЛ)-17, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитрулиновому пептиду определяли методом иммуноферментного анализа. Полученные результаты, а именно большое количество Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, высокая секреция ИЛ-17 и снижение экспрессии CD40L на лимфоцитах с повышением его в сыворотке крови, свидетельствуют о развитии у больных РА Т-зависимой иммунновоспалительной реакции, которая наиболее выражена у пациентов с высокой степенью активности патологического процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, иммунновоспалительная реакция, аутоиммунная реакция, степень активности.

THE DEFINITION OF AUTOIMMUNE AND IMMUNOINFLAMMATIVE REACTION FACTORS VALUE IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

**V.M. Kovalenko, T.I. Gavrilenko,
O.P. Bortkevych, N.O. Ryzhkova,
Y.V. Biliavska**

Summary. 38 patients with suspicion on rheumatoid arthritis and 15 healthy individuals were examined in order to evaluate the condition of cell and humoral immunity and the function of factors, which form and influence on the autoimmune and immunoinflammatory reactions development. Immunological investigation included the detection of lymphocyte amount and its subpopulative composition (CD3, CD4, CD8, CD16, CD40, CD154), circulative immune complex level, immunoglobulin G, M, A, synovium autoantibodies level. The serum concentrations of C-reactive protein, sCD40L, matrix metalloproteinases, interleukin-17 (IL)-17, rheumatoid factor, anti-cyclic citrulline antibodies were revealed using immunoassay. The data received, especially T-lymphocyte increasing quantity (T-helpers), increasing secretion of IL-17 and decreasing expression of CD40L on lymphocytes with increasing its serum concentration indicate that there is a T-depend immunoinflammatory reaction, which is more expressed in patients with high degree of pathological process activity.

Key words: rheumatoid arthritis, immunoinflammatory reaction, autoimmune reaction, activity degree.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр
«Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» АМН України