

ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА–17 В РАЗВИТИИ УВЕИТА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ЮИА)

Увеиты, ассоциированные с ЮИА составляют около 75 % всех передних увеитов в детском возрасте. Увеит имеет тяжелое течение с развитием осложнений, которые составляют до 40 % случаев и могут привести к снижению остроты зрения и к слепоте при отсутствии своевременного лечения. Среди факторов риска развития увеита на фоне ЮИА отдельное место отводится роли цитокинов. Особый интерес в настоящее время проявляют к изучению интерлейкина-17 (ИЛ-17). При ЮИА доказана связь развития суставного синдрома с гиперпродукцией ИЛ-17, однако, недостаточно изучена роль ИЛ-17 в развитии увеита, ассоциированного с ЮИА.

Исследование проведено за 7 лет. Наблюдалось 143 пациента с диагнозом ювенильный идиопатический артрит. Увеит развился у 63 (44 %) пациентов: у 25 мальчиков (39,7 %) и 38 девочек (60,3 %). Воспаление на одном глазу протекало у 29 (40 %) пациентов, из них 19 (65,5 %) девочек и 10 (34,5 %) мальчиков. Воспаление сосудистой оболочки на обоих глазах отмечалось у 34 (60 %) пациентов, из них 19 (55,9 %) девочек и 15 (44,1 %) мальчиков (97 глаз). Для определения роли ИЛ-17 у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА у детей мы провели количественный анализ ИЛ-17 в сыворотке крови у детей, страдающих артритом без признаков внутриглазного воспаления и с установленным диагнозом «увеит». Выявлено статистически достоверное повышение показателей ИЛ-17 у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, по отношению к группе пациентов с ЮИА без увеита и в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

Определение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови пациентов с ЮИА может явиться перспективным направлением ранней диагностики увеита у детей с ЮИА и разработке новых методов лечения.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, увеит, интерлейкин-17.

Актуальность

Среди внутриглазных воспалительных заболеваний три четверти занимают передние увеиты. Частота новых случаев заболевания в мире ежегодно составляет от 4,3 на 100000 детского населения до 27,2 на 100000 взрослого населения, при этом в структуре детских увеитов системные увеиты занимают 37 % [8], [10]. Увеит при ЮИА чаще протекает в виде хронического переднего увеита, но описаны и другие клинические варианты, развитие которых зависит от типа артрита, пола, возраста ребенка и других факторов [1]–[4], [9], [11]–[15]. Увеит имеет тяжелое течение с развитием осложнений, которые составляют до 40 % случаев и могут привести к снижению остроты зрения и к слепоте при отсутствии своевременного лечения [1], [8]. Развитие и прогрессирование воспаления при ревматических заболеваниях обусловлено аутоиммунными механизмами, в основе которых лежит нарушение толерантности к собственным антигенам, приводящее к развитию иммунного ответа против нормальных тканей. Этот процесс опосредуется сложным взаимодействием генетических, иммунологических факторов, различных инфекционных агентов и других факторов внешней среды,

дефектов гормональной и нейроэндокринной регуляции [2]–[4]. Основу воспаления составляет каскад биохимических и иммунологических процессов, регуляция которых осуществляется большим числом гуморальных медиаторов. Среди них особое место занимают цитокины – низкомолекулярные белки, обеспечивающие процесс межклеточных взаимодействий [7]. В настоящее время именно изменение цитокинового профиля рассматривают в качестве возможных триггерных механизмов развития увеита на фоне ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Особый интерес в настоящее время проявляют к изучению интерлейкина-17 (ИЛ-17), являющегося провоспалительным цитокином, способным индуцировать синтез различных медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-1, 6), приводя к развитию аутоиммунных реакций. При ЮИА доказана связь развития суставного синдрома с гиперпродукцией ИЛ-17 [5], однако, недостаточно изучена роль ИЛ-17 на развитие увеита, ассоциированного с ЮИА.

Цель

Оценить значение ИЛ-17 в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2014 год наблюдалось 143 ребенка, проходивших обследование и лечение в кардиоревматологическом отделении МБУЗ ДГКБ № 8 г. Челябинска и офтальмологическом отделении стационара МБУЗ ДГКБ № 2 г. Челябинска с диагнозом: ювенильный идиопатический артрит. Возраст детей варьировал от 2 до 15 лет, средний возраст $7,2 \pm 4,2$ лет. По половому составу ЮИА зарегистрирован у 89 (62,2 %) девочек и 54 (37,8 %) мальчиков.

Осмотр офтальмолога проводился как при самостоятельном обращении пациентов, так и по направлению кардиоревматолога. Всем пациентам осуществлялось стандартное офтальмологическое обследование, консультация ревматолога и дополнительное клиничко-лабораторное обследование. Для исключения иной причины заболевания одновременно проведено обследование методом ИФА на различные инфекционные агенты, способные вызывать внутриглазное воспаление. Исследование уровня цитокина ИЛ-17 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов, выпускаемых «Вектор – Бест» (г. Новосибирск), на аппарате Personal Lab. (Adaltis, Italy) в лаборатории НИИ Иммунологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. Результаты выражали в пг/мл. Исследованы следующие группы пациентов: 20 пациентов с увеитом на фоне ЮИА, 33 пациента с ЮИА, но без увеита и 35 пациентов составила группа контроля (на момент обследования у них отсутствовали заболевания ревматической природы и другие острые заболевания). Все данные обработаны статистически (SPSS, 21). Достоверность различий рассчитывалась по U-критерию Крускала – Уоллеса, применяемому для малых выборок; различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждения

Диагноз увеита выставлен 63 (44 %) пациентам.

Таблица 1. Содержание ИЛ-17 в сыворотке крови у разных групп пациентов

Показатель	Увеит + ЮИА	ЮИА без увеита	Контроль
	n=20	n=33	n=35
Среднее значение ИЛ-17 (пг/мл)	$5,8 \pm 0,4^*$	$5,6 \pm 0,1^*$	$4,7 \pm 0,3^*$

* – $p \leq 0,05$ (критерий Крускала – Уоллеса)

Увеит развился у 25 мальчиков (39,7 %) и 38 девочек (60,3 %). Воспаление на одном глазу протекало у 29 (40 %) пациентов, из них 19 (65,5 %) девочек и 10 (34,5 %) мальчиков. Воспаление сосудистой оболочки на обоих глазах отмечалось у 34 (60 %) пациентов, из них 19 (55,9 %) девочек и 15 (44,1 %) мальчиков.

Увеит, ассоциированный с ЮИА, протекал в виде хронического переднего увеита у 50 пациентов (79,3 %), у 7 (12,1 %) имел место панuveит, у 2 (3,4 %) развился срединный и еще у 1 (1,7 %) задний увеит. У 3 пациентов со спондилоартритом наблюдались следующие варианты увеита: у 2 (75 %) – хронический передний увеит и у 1 пациента (25 %) панuveит.

Для определения роли ИЛ-17 у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА у детей мы провели количественный анализ ИЛ-17 в сыворотке крови у детей, страдающих артритом без признаков внутриглазного воспаления и с установленным диагнозом «увеит». Результаты представлены в таблице 1.

На основе анализа данных, приведенных в таблице 1, выявлено статистически достоверное повышение показателей ИЛ-17 у больных с увеитом, ассоциированным с ЮИА, по отношению к группе пациентов с ЮИА без увеита и в контрольной группе, несмотря на то, что все дети первых двух групп получали базисную терапию (большинство пациентов получали метотрексат,

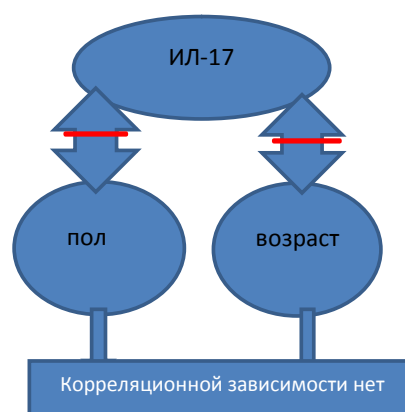


Рисунок 1. Корреляционная взаимосвязь ИЛ-17 с возрастом и полом

двое пациентов – Хумиру). У пациентов с увеитом показатели ИЛ – 17 варьировали от 5,0 до 11,36 пг/мл, в то время как, у пациентов с ЮИА без увеита не превышали 7,94 пг/мл.

Самый низкий показатель отмечался у пациента с ремиссией артрита и увеита в течение 1 года. Самый высокий показатель ИЛ-17 зарегистрирован у девочки 13 лет с непрерывно рецидивирующим течением увеита на фоне олигоартикулярного варианта ЮИА. При этом олигоартрит у ребенка был установлен в 3 года, а в возрасте 4 лет развился хронический передний увеит, характеризующийся непрерывно рецидивирующим течением с высокой активностью воспаления в виде: отека роговицы, большого количества преципитатов на эндотелии, клеточной реакции передней камеры 4 балла, отека и гиперемии радужки, задних синехий по зрачковому краю. Суставной синдром последние 5 лет контролировался базисной терапией метотрексатом 15 мг/в неделю, ремиссия по увеиту не была достигнута. Ввиду отсутствия генно – инженерных препаратов, блокирующих выработку ИЛ-17, учитывая каскадность действия цитокинов, ребенку ревматологом был назначен адалимумаб (Хумира). В настоящее время девочка находится под наблюдением, оценить эффективность препарата в отношении воспаления сосудистой оболочки глаза пока не представляется возможным, ввиду короткого срока наблюдения (один месяц).

Нами проанализировано изменение уровня ИЛ-17 у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА, в зависимости от возраста и пола.

Как видно из рисунка 1, достоверно значимой корреляционной взаимосвязи между уровнем ИЛ-17, возрастом и полом детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, выявлено не было.

Известно, что в иммунном воспалении играют роль 3 субпопуляции Т-хелперов (Th): Th-1, Th-2, Th-0, которые синтезируют различные по механизму действия цитокины. При-

нято считать, что при ЮИА преобладает Th-1 субпопуляция CD4+ Т – лимфоцитов, специализирующихся на продукции ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-12 [1] – [4], [7]. В 2003 году был открыт новый тип Т-хелперов – Th-17, продуцирующих ИЛ-17. Дифференцировка Th-17 происходит независимым от Th-1 и Th-2 путем. ИЛ-17 проявляет выраженную провоспалительную активность, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, способствуя развитию аутоиммунного процесса. В литературе представлены данные о влиянии концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови на развитие деструктивных изменений в суставах при ЮИА [7], выявлено повышение концентрации ИЛ-17А в слезной жидкости у взрослых пациентов с аутоиммунными увеитами [6]. В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ детей, страдающих ЮИА, без признаков внутриглазного воспаления и с развернутой клиникой увеита, который позволил выявить достоверные различия в концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови. Полученные нами данные могут свидетельствовать о важной роли ИЛ-17 в развитии увеита на фоне ЮИА, а также способствовать совершенствованию методов лечения этой группы пациентов.

Выводы:

1. В сыворотке крови детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА, отмечено статистически достоверное повышение концентрации ИЛ-17.

2. Определение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови пациентов с ЮИА может явиться перспективным направлением ранней диагностики увеита у детей с ЮИА и разработке новых методов лечения.

Уровень ИЛ-17 в сыворотке крови детей с увеитом на фоне ЮИА необходимо учитывать при оценке тяжести течения воспаления сосудистой оболочки.

10.09.2015

Список литературы:

1. Дроздова, Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях / Е.А. Дроздова, Л.Н. Тарасова, С.Н. Теплова. – М.: Издательство Т / Т, 2010.
2. Дроздова, Е.А., Теплова С.Н. Роль нарушения процессов регуляции иммунного ответа в патогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями / Е.А. Дроздова, С. Н. Теплова // Вестник офтальмологии. – 2008. – №3 (124). – С. 23-26.
3. Катаргина, Л.А. Эндогенные увеиты у детей и подростков / Л.А. Катаргина, А.В. Хватова. – М.: Медицина, 2000. – 319с.
4. Старикова, А.В. Клинические и иммунологические критерии прогнозирования течения, исходов и выбора лечебной тактики при увеитах, ассоциированных с поражением суставов у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2003. – 14с.
5. Тепикина, Е. Н. Значение ИЛ – 17 в диагностике и лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Самара, 2011. – 26с.

6. Трунов, А. Н. Дисбаланс цитокинов в слезной жидкости у пациентов с аутоиммунными увеитами / А. Н. Трунов, Н. С. Арбе-
нueva, А. Л. Шваюк и др. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2013. – №4 (153). – С. 270 – 273.
7. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
8. Edelsten, C. Epidemiology of visual loss in pediatric uveitis / C. Edelsten, M. Stanford, E.Graham // XXXIX International Congress
of ophthalmology. – Sydney, 2003 – P.138.
9. Edelsten, C. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic
anterior uveitis in early childhood / Lee V., Bentley C.R., Kanski J.J. et al. // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86. – P. 51 – 56.
10. Foster, H. The eyes have it! The need to improve awareness and access to early ophthalmological screening for juvenile idiopathic
arthritis associated uveitis / H. Foster, A. V. Ramanan // Rheumatology (Oxford). – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 330-331.
11. Grassi, A. Prevalence and outcome of juvenile idiopathic arthritis – associated uveitis and relation to articular disease / Corona F.,
Casellato A., Carnelli V. et al. // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 1139 – 1145.
12. Heiligenhaus, A. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population. Based nation – wide study in
Germany: suggested modification of the current guidelines / Neiwerth M., Ganser G., Heinz C. et al. // Rheumatology. – 2007 – Vol.
46. – P. 1015 – 1019.
13. Kesen, M.R. Juvenile Idiopathic Arthritis – related uveitis / M.R. Kesen, V. Setlur, D.A. Goldstein // Ophthalmol. Clin. – 2008. –
Vol.48, № 3. – P. 21 – 38.
14. Sanjeevi, C.B. Polymorphism at NRAMP1 and D2S1471 loci associated with juvenile rheumatoid arthritis / Miller E.N., Dabadghao
P., Rumba I. et al. // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1397-1404.
15. Saurenmann, R.K. Risk Factors for Development of Uveitis Differ Between Girls and Boys with Juvenile Idiopathic Arthritis. / Levin
A.V., Feldman B.M., Rose J.B., et al. // Arthritis and Rheumatism. – 2010 – Vol. 62, № 6. – P. 1824-1828.

Сведения об авторах:

Дроздова Елена Александровна, профессор кафедры офтальмологии факультета дополнительного
образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук,
e-mail: dhelena2006@yandex.ru

Ядыкина Елена Владимировна, аспирант кафедры офтальмологии факультета дополнительного
образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный внештатный детский
офтальмолог Управления Здравоохранения г. Челябинска, e-mail yadlena@mail.ru