

В.С. Прохорик

**РОЛЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА D И ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 В МЕХАНИЗМАХ
РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

Научный руководитель: ст. преп. Е.Н. Чепелева

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.S. Prokhorik

**THE ROLE OF VITAMIN D AND INTERLEUKIN 6 LEVELS
IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS**

Tutor: senior lecturer E.N. Chepeleva

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В настоящем исследовании установлено, что наиболее частым вариантом ЮИА у исследуемых детей является олигоарткулярный вариант (58,2% среди всех пациентов); ЮИА вне зависимости от его вариантов чаще встречается у девочек; наиболее значимыми показателями, определяющими тяжесть заболевания, являются ускорение СОЭ и повышение СРБ (достоверно более выраженные при системном варианте ЮИА); у пациентов с ЮИА дефицит витамина D выявлен у 22 детей (40,0%), а недостаточность витамина D – у 7 (12,7%); наиболее высокий уровень IL-6 наблюдался при системном варианте течения ЮИА; установлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная связь между концентрацией витамина D в крови и уровнем IL-6.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, витамин d, интерлейкин 6, механизм развития, варианты течения

Resume. In this study, it was found that the most common JIA variant in the studied children is the oligoarticular variant (58.2% among all patients); JIA, regardless of its variants, is more common in girls; the most significant indicators determining the severity of the disease are acceleration of ESR and increased CRP (significantly more pronounced in the systemic JIA variant); in In patients with JIA, vitamin D deficiency was detected in 22 children (40.0%), and vitamin D deficiency in 7 (12.7%); the highest level of IL-6 was observed in the systemic course of JIA; A statistically significant negative moderate correlation was established between the concentration of vitamin D in the blood and the level of IL-6.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, vitamin d, interleukin 6, mechanism of development, course options

Актуальность. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным ревматическим заболеванием у детей. Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды, дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа [1, 2], а также иммунная аутоагрессия, развивающаяся в ответ на действие инфекционных факторов: вирусов (напр. Эпштейн-Барр) и бактерий (напр. *Salmonella* spp) [2].

Инициация патофизиологического каскада ЮИА включает два взаимосвязанных процесса: специфическая (аутоиммунная) активация CD4+ Т-лимфоцитов 1 типа (Th1) и дисбаланс между синтезом провоспалительных (IL-1, TNF- α , IL-6 и др.) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и др.) цитокинов.

В настоящее время патогенез ЮИА изучен не полностью. Существуют данные о значении исходной реактивности организма, определяемой возрастом, полом, наследственной предрасположенностью к ревматоидному артриту и др. Одним из ведущих звеньев патогенеза являются иммунопатологические процессы, развивающиеся вследствие дисрегуляции клеточного и гуморального иммунитета [1, 2].

В-лимфоциты (В-клетки) играют несколько важных ролей в аутоиммунных процессах, таких как выработка аутоантител, презентация антигена, высвобождение цитокинов и активация Т-клеток.

Пораженные суставы характеризуются инфильтрацией множества различных иммунокомпетентных клеток, которые выделяют медиаторы воспаления. В синовиальной жидкости детей наблюдались активные нейтрофилы с измененной функциональностью в сочетании с дефектными синовиальными моноцитами и макрофагами, которые демонстрируют нарушенную способность к фагоцитозу, подтверждая ключевую роль врожденной иммунной системы в патогенезе ЮИА [6].

Кроме того, участие провоспалительных цитокинов было зафиксировано как в крови, так и в синовиальной жидкости, где были обнаружены высокие уровни TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, IL-23, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. Роль этих молекул в основном заключается в регуляции дифференцировки клеток Th1 и 17, усилении или модулировании воспалительной реакции [4, 5, 7–8].

IL-6 является плеiotропным цитокином, который играет активную роль в острой фазе патологии и был обнаружен в высоких концентрациях как в крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с ЮИА [7]. Его роль включает активацию остеокластов и воспаление суставов, усиление экспрессии цитокинов периферическими моноцитами. Он коррелирует с уровнем СРБ, железа, гемоглобина и тромбоцитов, а также с количеством пораженных суставов и степенью инвалидизации. IL-6 играет решающую роль при олигоартикулярном и полиартикулярном видах ЮИА, вероятно потому, что в таких формах было показано, что он помогает дифференцировать клетки Th17. Кроме того, было обнаружено, что ингибиторы IL-6 улучшают модулирующую функцию Treg-клеток при олигоартикулярном варианте заболевания [7, 8].

Цель: выяснение роли уровня витамина D и интерлейкина 6 в механизмах развития ювенильного идиопатического артрита.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 55 пациентов, находившихся на стационарном лечении в кардиоревматологическом отделении УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска в 2023 году. Были изучены сведения из медицинских карт стационарных больных (форма 003/у-07) пациентов с ЮИА в возрасте 1-17 лет (средний возраст $12 \pm 3,6$ лет). Проведен анализ результатов следующих показателей: СОЭ, СРБ, АСЛ-О, AntiCCP, RF, IL-6, уровень витамина D. Изучены данные современной отечественной и зарубежной научной медицинской литературы по проблеме ЮИА. Полученные данные представлены в виде среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистических различий между независимыми выборками применялся U-критерий Манна-Уитни. Изучалась сила и направление связи с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r).

Статистическая обработка данных была проведена с применением программного пакета и Statistica 13.0 (StatSoft, США). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. В исследовании были использованы данные из медицинских карт 55 детей (24 мальчиков и 31 девочек) с ЮИА. Средний возраст пациентов составил $12 \pm 3,62$ лет. Распределение пациентов с различными видами ювенильного артрита представлено на рисунке 1.

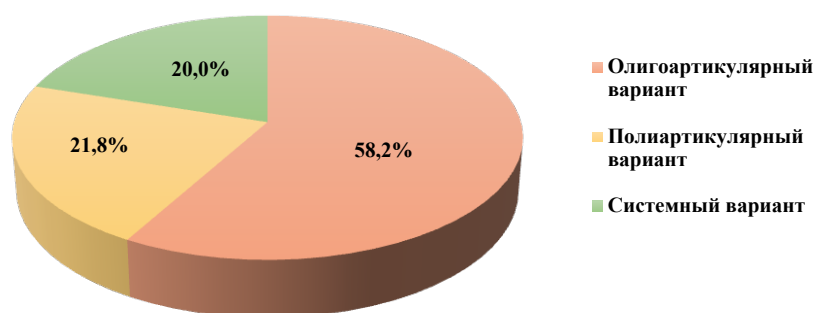


Рис. 1 – Распределение пациентов в зависимости от вида ЮИА

Было установлено, что самым распространенным видом ЮИА среди всех исследуемых детей был олигоарткулярный вариант (58,2%).

Общие лабораторные показатели, указывающие на системное воспаление, включают повышенную скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), уровень антистрептолизина-О (АСЛ-О), ревматоидный фактор (RF) и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (AntiCCP), которые помогают определить активность заболевания.

В ходе данного исследования также была проверена гипотеза о том, что дефицит витамина D может быть ассоциирован как с самим заболеванием ЮИА, так и оказывать влияние на степень его тяжести. Витамин D известен как важный элемент, регулирующий состояние костной ткани и изменяющий гомеостаз кальция. Данный витамин снижает созревание дендритных клеток и количество клеток Th1 и Th17, а также уменьшает их способность секретировать интерферон, IL-2 и IL-17.

Эти эффекты ограничивают привлечение и пролиферацию Т-клеток. Кроме того, подавление IL-12 стимулирует развитие Th2-клеток и выработку ими IL-4, IL-5 и IL-13, дополнительно подавляя Th1-клетки и смещая баланс в сторону преобладания Th2-клеток. Кальцитриол также индуцирует дифференцировку Treg-клеток, продуцирующих регуляторный цитокин IL-10, который сам по себе подавляет развитие клеток Th1 и Th17, что приводит к иммунной толерантности. Повышение иммунной толерантности имеет решающее значение для ограничения и поддержания эффективного иммунного ответа. Витамин D способен усиливать иммуномодулирующую активность моноцитов и макрофагов и подавлять провоспалительные цитокины, вырабатываемые лимфоцитами. В результате дефицит

витамина D связан с повышенным риском развития аутоиммунной патологии, остеомалации у взрослых и рахита у детей [3].

У исследуемых детей с ЮИА нормальный уровень витамина D (более 30 нг/мл) встречался у 26 человек (47,3%). Дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) выявлен у 22 детей (40,0%). Самый низкий уровень витамина D был отмечен у двух девочек 13 и 14 лет с системным вариантом ЮИА. Кроме этого, у 7 пациентов (12,7%) была выявлена недостаточность витамина D (21-29 нг/мл).

В исследовании был проведен анализ уровня IL-6 в крови у детей с ЮИА (таблица 1).

Таб. 1. Средние показатели уровня IL-6 у детей с различными видами ЮИА

Вид ЮИА	Средний уровень IL-6, пг/мл
Олигоарткулярный вариант	20,9±10,6
Полиарткулярный вариант	68,8±15,1
Системный вариант	82,4±23,8

У детей с ЮИА установлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная связь между концентрацией витамина D в крови и уровнем IL-6 ($r=-0,34$).

Заключение:

По результатам проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1 наиболее частым вариантом ЮИА у исследуемых детей является олигоарткулярный вариант (58,2% среди всех пациентов);

2 ЮИА вне зависимости от его вариантов чаще встречается у девочек;

3 наиболее значимыми показателями, определяющими тяжесть заболевания, являются ускорение СОЭ и повышение СРБ (достоверно более выраженные при системном варианте ЮИА);

4 установлено, что средний уровень витамина D был самым низким у пациентов с системным вариантом развития ЮИА;

5 у пациентов с ЮИА дефицит витамина D выявлен у 22 детей (40,0%), а недостаточность витамина D – у 7 (12,7%);

6 установлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная связь между концентрацией витамина D в крови и уровнем IL-6

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 7 статей в сборниках материалов, 2 тезисов доклада, получено 4 акта внедрения в образовательный процесс (кафедра патологической физиологии, 2-я кафедра детских болезней, кафедра пропедевтики детских болезней, кафедра травматологии и ортопедии с курсом повышения квалификации и переподготовки БГМУ), 2 стендовых доклада.

Литература

1. Соболева, Е. М. Ювенильный ревматоидный артрит: современные достижения и перспективы лечения и реабилитации / Е. М. Соболева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2022. – № 4. – С. 60–66.

2. Clinical characteristics and prediction of the outcome of juvenile rheumatoid arthritis in chronotherapy/ Sh. Sh. Mallaev [et al.] // Chin J Ind Hyg Occup Dis. – 2024. – Vol. 39, № 7. – P.135–140.

3. Finch, S. L. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis / S. L. Finch, A. M. Rosenberg, H. Vatanparast // *Pediatric Rheumatology*. – 2018. – Vol. 18. – Article ID 34. – P. 1–17.
4. IL-21+ CD4+ T helper cells co-expressing IFN- γ and TNF- α accumulate in the joints of antinuclear antibody positive patients with juvenile idiopathic arthritis / J. Fischer [et al.] // *Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 217. – Article ID 108484. – P. 1–14.
5. Identification and characterization of a human CD5+ pre-naive B cell population / J. Lee, S. Kuchen, R. Fischer // *J Immunol*. – 2009. – Vol. 182. – P. 4116–4126.
6. Synovial fluid neutrophils in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have an altered phenotype and impaired effector functions / S. Arve-Butler [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2021. – Vol. 23. – Article ID 109. – P. 1–12.
7. Akioka, S. Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis / S. Akioka // *Mod. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 29. – P. 275–286.
8. Lubberts, E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis / E. Lubberts // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11. – Article ID 562.