

**Педіатрія і неонатологія**

УДК: 616.72-002.77-053.67:615.015.22:615.851.82

**СПІВВІДНОШЕННЯ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ  
ЯК МАРКЕРНІ ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ЮВЕНІЛЬНОГО АРТРИТУ****Меланчук Н.А.***Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна*

Рівень прозапальних цитокінів при ювенільному артриті (ЮА) корелює з активністю процесу, відображає тяжкість захворювання та подальший прогноз. Метою дослідження було вивчити співвідношення ініціюючих та блокуючих цитокінів (IL-1 $\beta$  та IFN- $\gamma$ ) у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). А також провести літературний аналіз сучасних даних щодо інших цитокінів ЮІА (IL-1 $\beta$ /IL-17R), та, за допомогою медичної документації, виконати аналіз клінічного перебігу ювенільних артритів у дітей. Під час дослідження обстежено 40 дітей у віці 1–3 роки (6 дітей), 4–12 років (19 дітей), 13–17 років (15 дітей), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2018–2019 рр. Серед цих дітей було 12 з олігоартритами (оІА), 17 – з поліартритами (рІА), 6 – з ентезитними артритами (еІА), 5 – з системними артритами (sІА). Серед всіх дітей був зафіксований лише 1 випадок позитивного ревматоїдного фактору у дитини з групи з поліартритами (рІА). В результаті дослідження встановлено, що вміст IL-1 $\beta$  значно збільшувався лише при sІА (systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) і складав 30,15 $\pm$ 17,09 pg/ml. IFN- $\gamma$  збільшувався вище нормальних значень (до 50 pg/ml у здорових дітей) у всіх випадках ІА, що дозволяє нам відзначити його можливу роль у ініціації загострення.

**Ключові слова:** ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит, дитина, суглоб, цитокіни, запалення.



**Цитуйте українською:** Меланчук НА. Співвідношення деяких цитокінів як маркерні варіанти перебігу ювенільного артрити. Медицина сьогодні і завтра. 2022;91(1):41-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.1.mel>

**Cite in English:** Melanchuk N. Ratio of some cytokines as marker variants of the course of juvenile arthritis. Medicine Today and Tomorrow. 2022;91(1):41-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2022.91.1.mel> [in Ukrainian].

**Вступ**

Ювенільний артрит (ЮА) – це дитяче хронічне захворювання, яке вражає суглоби. Дитина може відчувати біль у суглобах. З'являється набряклість. Імовірна причина ЮА – аутоімунне захворювання, при якому імунна система атакує здорові клітини тіла. Юве-

нільний ідіопатичний артрит (ЮІА) об'єднує всі форми хронічного артрити невідомої етіології у дітей віком до 16 років, які тривають понад 6 тижнів. Частота перебігу захворювання з поєднанням ураження суглобового апарату та екстраартикулярних проявів сягає 90 % [1; 2].

За даними сучасної літератури, ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) та ЮІА суттєво негативно впливають на якість життя хворих, у тому числі призводять до інвалідності. В Україні у статистичній звітності враховують артрити невизначеної етіології до досягнення повноліття, рівень поширеності яких у 2016 р. становив 0,33 %, захворюваності – 0,06 %. Проте відомо, що в європейській популяції як захворюваність (0,08–2,3 %), так і поширеність (0,4–4,0 %) дещо вищі [3; 4].

Класифікація ЮІА від ILAR (International League of Associations for Rheumatology, [www.ilar.org](http://www.ilar.org)), яка використовувалася тривалий час та була зручною основою для проведення міжнародних досліджень, нещодавно була переглянута. Деякі з ILAR-критеріїв були обрані досить довільно з метою збереження наступних критеріїв ACR (American College of Rheumatology, Американська Колегія ревматології) і EULAR (European League Against Rheumatism, Європейська Ліга проти ревматизму), таких як: вік початку захворювання (6 міс, відповідно до критеріїв ACR); кількість суглобів, які піддалися запальному процесу [4], що означає олігоартикулярний або поліартикулярний варіант ЮІА, відповідно [5; 6]. Але на сьогоднішній день, консенсусна конференція PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, Міжнародна дослідницька організація педіатричної ревматології, [www.printo.it](http://www.printo.it)) з перегляду ILAR-критеріїв, яка відбулася у Генуї у 2015 р., запропонувала нову класифікацію ЮІА, котра протягом 2016–2017 рр. проходила клінічну апробацію. Остання ґрунтується передусім на імунологічних особливостях захворювання та розділяє наступні варіанти ЮІА: сЮІА (systemic JIA (sJIA)); ранній АНА-позитивний (АНА – антинуклеарні антитіла) ЮІА (early JIA (eJIA) ANA-related) (у дітей

з маніфестацією хвороби до 6 років за умови виявлення позитивності за АНА, незалежно від кількості уражених суглобів); РФ-позитивний (РФ – ревматоїдний фактор) ЮІА є аналогом серопозитивного за РФ [7] поліартриту (pJIA, RF-positive), проте може бути встановлений не лише при виявленні у 2 тестах, проведених протягом 3 міс, позитивного РФ, але й анти-ЦЦП-антитіл; ентезит-асоційований ЮІА/ювенільна спондилоартропатія (enthesitis-related JIA (eJIA)) (розглядаються як синоніми) діагностується у випадках, коли в дитини має місце артрит, та/або ентезит, та/або дактиліт і одна з наступних інших ознак: псоріаз, дактиліт, біль у спині запального характеру понад 3 міс, сакроілеїт, тендиніт (дана рубрика поєднує псоріатичний артрит та ентезит-артрит за попередньою класифікацією) [8]; інший ЮІА (other JIA (oJIA)) (клінічні та лабораторні прояви захворювання в дитини не входять до класифікаційних критеріїв); некласифікований ЮІА (undifferentiated JIA (uJIA)) (у дитини з артритом тривалістю понад 6 тиж. немає інших проявів ЮІА) [9].

Провідна роль у формуванні запального процесу в організмі людини належить цитокінам. Вивчення ролі кожного з них та їх взаємозв'язок проводиться при аутоімунних захворюваннях. Знайдено нові дані про важливість в розвитку хронічного запалення інтерлейкіну-17 (IL-17), інтерферону-гамма, інтерлейкіну-6 (IL-6), тощо. Вплив їх співвідношення на активність запального процесу недостатньо вивчений, тому представлений аспект викликає чималий інтерес поміж сучасних науковців [10].

В останні роки особливу увагу привертає прозапальний цитокін інтерлейкін-6 (IL-6). IL-6 – це мультифункціональний цитокін, який продукується різними типами лімфоїдних та нелімфоїдних клітин. IL-6, маючи широкий

спектр біологічної активності, діє на різні типи клітин [11].

**Мета даного дослідження** – вивчити співвідношення ініціюючих та блокуючих цитокінів у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). Провести літературний аналіз сучасних даних щодо цитокінів ЮІА, а також за допомогою медичної документації виконати аналіз клінічного перебігу ювенільних артритів у дітей.

#### **Матеріал і методи**

Обстежено 40 дітей із ЮА (6 – віком 1–3 роки, 19 – 4–12 років, 15 – 13–17 років) у період загострення захворювання з оцінкою активності та перебігу захворювання. Серед них було 12 олігоартритів (оІА), 17 поліартритів (рІА), 6 ентезитних артритів (еІА), 5 системних артритів (сІА). Лише 1 випадок мав позитивний ревматоїдний фактор із групи з 17-ти дітей з поліартритами (рІА). У всіх дітей додатково вивчали рецептор ІЛ-1 $\beta$ , рецептор (ІЛ-17R), ІFN- $\gamma$  у сироватці крові, використовуючи сендвіч-варіант зв'язаного імуноферментного аналізу.

За даними медичної документації (історії хвороб та амбулаторні картки) та шляхом додаткового анкетування проведено аналіз клінічного перебігу ювенільних артритів у 40 дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) віком 1–17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні для дітей старшого віку з патологією органів дихання, травлення, ревматичними та алергічними захворюваннями ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2018–2019 рр. та педіатричному відділенні для дітей віком 3–17 років (на 40 ліжок) Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

#### **Результати та їх обговорення**

Цитокіни діляться на кілька груп, серед яких виділяють прозапальні (інтерлейкіни – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17,

фактор некрозу пухлини (ФНП-а, TNF- $\alpha$ ), інтерферон  $\gamma$  (ІFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), хемокіни та протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, фактор зростання). Гіперпродукція прозапальних цитокінів лежить в основі ушкодження синовіальної оболонки суглоба, хряща, а також в основі розвитку системних проявів хвороби [12]. Серед великої кількості прозапальних цитокінів центральне місце у розвитку ревматоїдного синовіту займають TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 $\gamma$ . Основне значення в патогенезі ЮА надають двом взаємопов'язаним процесам: антигенспецифічній активації CD4 Т-лімфоцитів за Th1-типом, який характеризується багатокількісним синтезом ІЛ-2, інтерферону- $\gamma$ , ІЛ-17, ІЛ-18 та дисбалансу між продукцією прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ін.) та протизапальних цитокінів (ІЛ-10, розчинного антагоніста ІЛ-1, ІЛ-4) з перевагою продукції перших над другими [13]. Особливого значення надають вивченню прозапального цитокіну – TNF- $\alpha$  – прототипу колонії молекул, які відіграють важливу роль у регуляції нормальної диференціації, росту та метаболізму різних клітин, а також медіаторів патологічних імунозапальних процесів. TNF- $\alpha$  синтезується клітинами, які знаходяться у великій кількості на межі між панусом та суглобовим хрящем, у тій зоні, з якої починається деструкція суглоба при ЮА. TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 – індуктори синтезу ще одного прозапального цитокіну – ІЛ-6, який призводить до гіперпродукції гострофазових білків – С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену. Вивчення біологічної активності TNF- $\alpha$  дозволило стверджувати, що саме TNF- $\alpha$  – ключовий медіатор імунозапального процесу при ЮА, в тому числі і в дітей [14].

ІЛ-6 є одним з центральних медіаторів активності остеокластів і важливим фактором ризику асоційованого з артритом остеопорозу. Високі сироваткові концентрації самого цитокіну та

його рецептора корелюють з прогресуванням кістково-хрящової деструкції. Хоча, одночасний прийом глюкокортикоїдів тісно пов'язаний із втратою кісткової тканини, цей феномен часто відзначається при ревматоїдному артриті (РА) у пацієнтів, які ніколи не отримували глюкокортикоїди [15].

Відомо, що підвищення концентрації в крові прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6 та білка-попередника амілоїду SAA, позитивні кореляційні зв'язки рівня білка SAA та IL-1 $\beta$ , SAA та IL-6 свідчать про роль прозапальних цитокінів у підтримці хронічного запального процесу та стимуляції амілоїдогенезу у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом. Для оптимізації діагностики вторинного АА-амілоїдозу нирок у дітей із цим захворюванням, що мають протеїнурію, рекомендовано визначення білка SAA (Serum Amyloid A1, сироватковий амілоїд A1) у крові. Для виявлення активності хронічного запалення і тактики терапії показано визначення концентрації прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6 у крові у дітей з ЮІА [16].

Th-17-клітини відіграють важливу роль в ініціації та підтриманні автоімунного процесу при оліго- та поліартрикулярному ЮІА. Згідно з даними літератури велику кількість Th-17-клітин і високий рівень цитокінів IL-17 та IL-22 виявляють у хворих на оліго- та поліартрикулярний варіанти ЮІА. Власне, ступінь підвищення IL-17 і IL-22 корелює з тяжкістю захворювання.

IL-17-рецептори експресуються на епітеліальних клітинах, В- і Т-лімфоцитах, мієломоніцитарних клітинах, клітинах кісткового мозку та на синовіальних фіброблестах і хондроцитах. Діючи на синовіальні фібробласти, IL-17 сприяє виділенню матриксометалопротеїнази, яка безпосередньо пошкоджує хрящову тканину в суглобі. Він синергічно діє разом із IL-1, індукуючи активацію рецепторів ліганд ядерного фак-

тора – кВ (RANK) і рецепторів RANK, які стимулюють остеобласти і спричинюють кісткові ерозії. IL-17 проявляє синергічний ефект дії разом з TNF- $\alpha$ , що веде до вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів із моноцитів і синовіальних фіброblastів [5; 6].

Що стосується власне цитокінів, то IL-1 $\beta$  – це прозапальний цитокін, який синтезується моноцитами/макрофагами й дендритними клітинами. Відомо, що IL-1 $\beta$  діє на кістковий мозок та стимулює гранулоцитопоез, що проявляється нейтрофіліозом у периферичній крові. Вплив на рецептори до IL-1 $\beta$  у головному мозку активує терморегуляцію в гіпоталамусі, що викликає гарячку. IL-1 $\beta$  діє на свої рецептори на клітинах ендотелію, що може спричинити висипку у хворих на системний ЮРА, а також стимулює вироблення IL-6. Цілком обґрунтованим є твердження, що IL-1 $\beta$  – основний медіатор запального каскаду у хворих на системний ЮІА. Даний цитокін є мішенню в лікуванні системного ЮІА [10].

Мішенями для IL-17A, а також інших цитокінів (IL-17F, IL-21, IL-22, CCL-20) є клітини, що експресують IL-17R, включаючи кератиноцити, синовіоцити, фібробласти, епітеліальні клітини. Активація цих клітин індукує синтез цитокінів, які посилюють поширення Th17-клітин та нейтрофілів у зону запалення [2]. У патогенезі ЮІА головними прозапальними цитокінами визнані гамма-інтерферон та інтерлейкін-17, що синтезуються відповідно Тх-1 та Тх-17 клітинами CD4+ популяції лімфоцитів [13].

Отримані нами дані показали, що вміст IL-1 $\beta$  значно збільшувався лише при sІА (30,15 $\pm$ 17,09 pg/ml), що було значно ( $p < 0,05$ ) вище, ніж при інших видах ІА (6,71 $\pm$ 0,91 pg/ml при оІА, 8,61 $\pm$ 1,11 pg/ml при sІА). Рівень IL-1 $\beta$  був значно вищим ( $p < 0,05$ ) у підлітків (16,69 $\pm$ 8,32 pg/ml) порівняно з дітьми 4–12 років (6,69 $\pm$ 0,86 pg/ml) (табл. 1).

Таблиця 1. Варіація показників IL-1 $\beta$ , IL-17R та IFN- $\gamma$  в залежності від віку пацієнтів.

Показник		Значення показнику у відповідній віковій групі			Всі ЛА (n=40)	Нормальні значення
		1–3 роки (n=6)	4–12 років (n=19)	13–17 років (n=15)		
IL-1 $\beta$	Абс. знач. pg/ml	10,75 $\pm$ 2,89	6,69 $\pm$ 0,86	16,69 $\pm$ 8,32 *	10,91 $\pm$ $\pm$ 3,16	<5,0
	% підвищ. знач.	4 (66,6)	12 (63,15)	11 (73,33)	29 (72,5)	
IL-17R	Абс. знач. pg/ml	84,76 $\pm$ $\pm$ 50,61	1849836,4 $\pm$ $\pm$ 176751	35153,46 $\pm$ $\pm$ 28455	890990,83 $\pm$ $\pm$ 840350	23,8–97,9
	% підвищ. знач.	2 (33,3)	6 (31,57)	9 (60)*	17 (42,5)	
IFN- $\gamma$	Абс. знач. pg/ml	1239,143 $\pm$ $\pm$ 533,87**	1933 $\pm$ $\pm$ 1504,44	656,5 $\pm$ $\pm$ 295,4	1364,8 $\pm$ $\pm$ 736	<50,0
	% підвищ. знач.	6 (100)	19 (100)	15 (100)	40 (100)	

Примітки:

\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником дітей середнього віку;

\*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у підлітків.

TNF- $\gamma$  збільшувався вище нормальних значень (до 50 pg/ml у здорових дітей) у всіх випадках ЛА, що дозволяє нам відзначити його можливу роль у ініціації загострення. Крім того, його максимальні значення відзначалися у пацієнтів з оЛА, особливо у випадках з увеїтом (7029,2 $\pm$ 4750 pg/ml) і були вищими (p<0,1) у дітей 1–3 років (1239,143 $\pm$ 533,87 pg/ml) порівняно з підлітками (656,5 $\pm$ 295,4 pg/ml).

Вміст IL-17R у сироватці крові хворих на ЛА був максимальним у випадках рЛА (2058936 $\pm$ 35,21 pg/ml) та еЛА (22723,65 $\pm$ 16022,54 pg/ml), що також показало найвищу частоту виявлення його підвищення (52 % та 66,6 % відповідно). Вона відсутня в sЛА (7,52 $\pm$ 4,74 pg/ml). Найвищі значення IL-17R (1849836,4 $\pm$ 176751 pg/ml) були

в середній віковій групі. Отримані дані говорять про компенсаторне значення підвищення IL-17R та одночасного початку запальних та протизапальних процесів під час загострення ЛА.

Оцінка співвідношення стимулюючих та інгібуючих цитокінів показала у хворих на увеїт, співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-1 $\beta$  (4379,29 $\pm$ 476,83) було значно вищим, ніж для інших підваріантів ЛА (від 60,84 $\pm$ 14,92 при оЛА – до 105,20 $\pm$ 66,01) при еА (ентезитний артрит) та коефіцієнт IFN- $\gamma$ /IL-17R ((4474,01 $\pm$ 3899,19) проти (20,14 $\pm$ 11,48) при оЛА в поєднанні з увеїтом до 934,55 $\pm$ 931,37) за sЛА). Збільшення співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-17R було характерним лише для sЛА ((34,12 $\pm$ 26,17) проти (0,23 $\pm$ 0,12) – (2,89 $\pm$ 1,61) для решти ЛА (табл. 2).

Таблиця 2. . Значення показників IL-1 $\beta$ , IL-17R, IFN- $\gamma$  та їх співвідношень у хворих з відповідним субваріантом ЛА

Показник		Значення показнику у хворих з відповідним субваріантом				
		оЛІА		рЛІА (n=17)	еА (n=6)	sЛІА (n=5)
		всі оЛІА (n=12)	оЛІА з увеїтом (n=5)			
IL-1 $\beta$	Абс. знач., pg/ml	6,71 $\pm$ 0,91	7,89 $\pm$ 2,2	8,61 $\pm$ 1,11	6,27 $\pm$ 0,93	30,15 $\pm$ 17,09 *
	% підвищ. знач.	8 (66,6)	3 (60)	12 (70,5)	4 (66,6)	4 (80)
IL-17R	Абс. знач., pg/ml	41778,51 $\pm$ $\pm$ 30461,4	4832,71 $\pm$ $\pm$ 4386	2058936 $\pm$ $\pm$ 35,21*	22723,65 $\pm$ $\pm$ 16022,54	7,52 $\pm$ $\pm$ 4,74
	% підвищ. знач.	4 (33,3)	1 (20)	9 (52,9)	4 (66,6)	0 (0)
IFN- $\gamma$	Абс. знач., pg/ml	3096,5 $\pm$ $\pm$ 2088,5	7029,2 $\pm$ $\pm$ 4750*	495,19 $\pm$ $\pm$ 158,51	439,83 $\pm$ $\pm$ 116,51	1273,33 $\pm$ $\pm$ 603,45
	% підвищ. знач.	12 (100)	5 (100)	17 (100)	6 (100)	5 (100)
IFN- $\gamma$ / IL-1 $\beta$		60,84 $\pm$ $\pm$ 14,92	4379,29 $\pm$ $\pm$ 476,83	58,07 $\pm$ $\pm$ 12,46	105,20 $\pm$ $\pm$ 66,01	52,59 $\pm$ $\pm$ 12,43
IFN- $\gamma$ / IL-17R		20,14 $\pm$ $\pm$ 11,48	4474,01 $\pm$ $\pm$ 3899,19	356,43 $\pm$ $\pm$ 319,60	142,97 $\pm$ $\pm$ 140,85	934,55 $\pm$ $\pm$ 931,37
IL-1 $\beta$ / IL-17R		0,23 $\pm$ $\pm$ 0,12	2,79 $\pm$ $\pm$ 2,52	2,89 $\pm$ $\pm$ 1,61	2,29 $\pm$ $\pm$ 2,24	34,12 $\pm$ $\pm$ 26,17

Примітки: \* – різниця вірогідна (r) у порівнянні з показниками дітей з іншими субваріантами ЛА.

IFN- $\gamma$ /IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ /IL-17R, IL-1 $\beta$ /IL-17R збільшувались із активністю захворювання (r=0,22; r=0,26; r=0,27 відповідно). Однак, ці співвідношення не відображають неприємного перебігу захворювання (r=-0,11; r=-0,17; r=-0,15 відповідно).

### Висновки

Найважливіша роль в патогенезі ЮРА відводиться дисбалансу прозапальних і протизапальних цитокінів. Дія цитокінів лежить в основі багатьох проявів ревматоїдного синовіту: запалення тканин, пошкодження хряща та кісткової тканини, а також системних проявів. Рівень прозапальних цитокінів при ЮРА корелює з активністю процесу, відображає тяжкість захворювання та подальший прогноз.

Співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-1 $\beta$  та IFN- $\gamma$ /IL-17R можна розглядати як по-

тенційні маркери увеїту, відношення IL-1 $\beta$ /IL-17R – системного артриту.

Таким чином, слід зазначити, що баланс цитокінів визначає напрямок запального процесу в ЛА. Найбільш несприятлива наявність збільшення IL-1 $\beta$ /IL-17R.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають в наступному аналізі попередньо отриманих результатів дослідження; порівнянні результатів обстеження із наявними клінічними симптомами; формуванні пропозицій щодо зміни плану діагностики й вибору наступної тактики лікування. Планується подальше дослідження вищезгаданих показників (цитокінів) при представлених захворюваннях.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Література

1. Лучко ОС. Антитіла циклічного цитрулінового пептиду при ювенільному ревматоїдному артриті. Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин. 2021;22:90–2. Доступно на: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/2472>
2. Ошлянська ОА, Меланчук НА. Особливості сучасного перебігу ювенільних артритів у дітей. Перинатологія і Педіатрія. 2019;1(77):42–52. DOI: 10.15574/PP.2019.77.42.
3. Ошлянська ОА, Меланчук НА. Особливості фізичного розвитку дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Український ревматологічний журнал. 2019;2(76):52–7. Доступно на: <http://dspace-ipag.com.ua/jsrui/handle/123456789/341>
4. Марушко ТВ, Бережний ВВ, Гавриленко ТІ, Клубова ГФ. Роль про- і протизапальних цитокінів у розвитку запального процесу при ювенільному ревматоїдному артриті. Український ревматологічний журнал. 2006;1(23):33–6. Доступно на: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/399/rol-pro-i-protizapalnih-citokiniv-u-rozvitku-zapalnogo-procesu-pri-yuvenilnomu-revmatoidnomu-artriti>
5. Григоровська АВ. Особливості гістологічної диференційної діагностики теносиновіальної гігантоклітинної пухлини дифузного типу та неспецифічних запальних уражень суглобової капсули. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23):114–9. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-19.
6. Бойко ЯЄ, Чернишов ВП. Цитокінові маркери активності ювенільного ідіопатичного артриту. Український ревматологічний журнал. 2012;2(48):19–23. Доступно на: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/2946/citokinovi-markeri-aktivnosti-yuvenilnogo-idiopatichnogo-artritu>
7. Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА, Дементьева ЕА, Гурина ОП. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;5:85–91. Доступно на: <https://is.gd/65RmXg>
8. Бойко Я. Ювенільний ревматоїдний артрит. Фармацевт Практик. 2017:14–5. Доступно на: <https://fp.com.ua/articles/8005-13505>
9. Елоева ЗВ, Киселева ЛП, Мамалуй НВ, Филонова Т, Савво В, Матвиенко С. Роль провоспалительных цитокинов в активации латентной внутриклеточной инфекции при аутоиммунных ревматических болезнях и туберкулезе. Проблемы непрерывного медицинского образования и науки. 2019;4(36):49–55. DOI: 10.31071/promedosvity2019.04.049.
10. Приткова ГВ. Динаміка інтерлейкіну-6 як предиктора формування ниркової дисфункції та критерію ефективності нефропротективної стратегії при ранньому ревматоїдному артриті. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(4):115–23. DOI: 10.26693/jmbs04.04.115.
11. Алиев ЛЛ, Голубова ТФ, Гармаш ОИ, Кубышкин АВ. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на уровень провоспалительных цитокинов и показателей окислительно-антиоксидантного гомеостаза у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2015;5(2):4–7. Доступно на: <https://is.gd/ZjIGO6>
12. Саламзаде ГЗ. Значение ингибиции интерлейкина-6 при ювенильном ревматоидном артрите. Вестник современной клинической медицины. 2020;13(1):41–6. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).41-46.
13. Ошлянська ОА, Арцимович АГ. Можливості використання алельного поліморфізму генів інтерлейкіну-6 G-174C та фактора некрозу пухлини - $\alpha$  G308A для

прогнозування перебігу ювенільного ідіопатичного артриту. Український ревматологічний журнал. 2021;2(84):9. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.84.16116.

14. Бельська ОА, Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Дудка ІВ, Людвік ТА, Вдовіна НМ. Особливості трофологічного статусу при ювенільному ревматоїдному артриті залежно від забезпеченості організму вітаміном D. Перинатологія і Педіатрія. 2018;1(73):111–7. DOI: 10.15574/PP.2018.73.111.

15. Ulhaq ZS, Garcia CP. Inflammation-related gene polymorphisms associated with Parkinson's disease: an updated metaanalysis. Egypt J. Med. Hum. Genet. 2020;21(14):1–10. DOI: 10.1186/s43042-020-00056-6. PMID: 22384497.

16. Siniauskaya E, Kuzhir T, Yagur V, Goncharova R. IL6–174G/C (rs1800795) Polymorphism Rather than IL6R (rs2228145 and rs4845618 Polymorphisms is Associated with susceptibility to Rheumatoid Arthritis in the Belarusian Population. Journal of Genetics & Genomic Sciences. 2020;63.(9):1365-9. DOI: 10.24966/GGS-2485/100015. PMID: 28879718.

Надійшла до редакції 16.02.2022

*Melanchuk N.*

#### **RATIO OF SOME CYTOKINES AS MARKER VARIANTS OF THE COURSE OF JUVENILE ARTHRITIS**

The level of pro-inflammatory cytokines in juvenile arthritis (JA) correlates with the activity of the process, reflects the severity of the disease and prognosis. The aim of the study was to study the ratio of initiating and blocking cytokines (IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$ ) in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). And also to conduct a literary analysis of current data on other JIA cytokines (IL-1 $\beta$ /IL-17R) and, using medical records, to analyze the clinical course of juvenile arthritis in children. The study examined 40 children aged 1–3 years old (6 children), 4–12 years (19 children), 13–17 years (15 children) who were hospitalized in the department for older children with pathology of the respiratory system, digestion, rheumatic and allergic diseases of the State Institution "IPAG named after academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine" in 2018–2019. Among these children, there were 12 with oligoarthritis (oJIA), 17 – with polyarthritis (pJIA), 6 – with enthesitic arthritis (eJIA), 5 – with systemic arthritis (sJIA). Among all children, only one case of positive rheumatoid factor was recorded, in a child from the polyarthritis group (pJIA). As a result of the study, it was found that the content of IL-1 $\beta$  increased significantly only in sJIA (systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) (30.15 $\pm$ 17.09 pg/ml). IFN- $\gamma$  increased above normal values (up to 50 pg/ml in healthy children) in all cases of JIA, which allows us to note its possible role in initiating the exacerbation. In addition, its maximum values were observed in patients with oJIA, especially in cases with uveitis (7029.2 $\pm$ 4750 pg/ml) and were higher ( $p < 0.1$ ) in children aged 1–3 years (1239.143 $\pm$ 533.87 pg/ml) compared with adolescents (656.5 $\pm$ 295.4 pg/ml). As a result of the study, it was concluded that the balance of cytokines determines the direction of the inflammatory process in JIA.

**Keywords:** juvenile rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, child, joint, cytokines, inflammation.

*Меланчук Н.А.*

#### **СООТНОШЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КАК МАРКЕРНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА**

Уровень провоспалительных цитокинов при ювенильном артрите (ЮА) коррелирует с активностью процесса, отражает тяжесть заболевания и прогноз. Целью исследования было изучить соотношение инициирующих и блокирующих цитокинов (IL-1 $\beta$  и



IFN- $\gamma$ ) у дітей с ювенильним ідиопатическим артритом (ЮИА). А также провести літературний аналіз сучасних даних по другим цитокинам ЮИА (IL-1 $\beta$ /IL-17R), и с помощью медической документації виконати аналіз клініческого течения ювенильних артритов у дітей. В ході дослідження обстежено 40 дітей в візасті 1–3 года (6 дітей), 4–12 лет (19 дітей), 13–17 лет (15 дітей) находившихся на стаціонарному ліченні в відделенні для дітей старшого візаста с патологією органів дихання, пищеварения, ревматическими и аллергіческими захворюваннями ГУ «ИПАГ імені академїка О.М. Лукьяновой НАМН України» в 2018–2019 гг. Среди этих дітей было 12 с олигоартритами (оІА), 17 – с полиартритами (рІА), 6 – с энтезитными артритами (еІА), 5 – с системными артритами (sІА). Среди всех дітей был зафіксован только один случай положительного ревматоидного фактора у ребенка из группы с полиартритами (рІА). В результате исследования установлено, что содержание IL-1 $\beta$  значительно увеличилось только при sІА (systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) и составило 30,15 $\pm$ 17,09 pg/ml. IFN- $\gamma$  увеличилось выше нормальных значений (до 50 pg/ml у здоровых детей) во всех случаях ІА, что позволяет нам отметить его возможную роль в инициации обострения.

**Ключевые слова:** ювенильній ревматоидний артрит, ювенильній ідиопатический артрит, ребенок, сустав, цитокины, воспаление.

*Надійшла до редакції 16.02.2022*

### **Відомості про автора**

*Меланчук Надія Адамівна* – здобувач освітньо-наукового ступеня доктора філософії у галузі охорони здоров'я на кафедрі педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Адреса: Україна, 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9.

E-mail: [goditismyhope@gmail.com](mailto:goditismyhope@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5977-3620.