

Ганиева А., Саатова Г.М., Кудаяров Д.К.

**БАЛДАРДЫН РЕВМАТОИДДИК АРТРИТТИН
ФОРМАЛАРЫНЫН ЖАНА КОМПЛЕКСТҮҮ ДАРЫЛООНУН
ПРИНЦИПТЕРИНДЕ КЛИНИКАЛЫК-ИММУНОЛОГИЯНЫН
СТАТУСУНУН ӨЗГӨЧӨЛҮГҮ**

Ганиева А., Саатова Г.М., Кудаяров Д.К.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО
СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
У ДЕТЕЙ И ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

A. Ganieva, G.M. Saatova, D.K. Kudayarov

**FEATURES OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STATUS
IN DIFFERENT FORMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN
AND PRINCIPLES OF INTEGRATED THERAPY**

УДК: 612.017:616.72-002.77-053.2-08

Макалада балдардын ревматоиддик артрити (БРА) менен ооруган 77 балдар жана 3 жаштан 14 жашка чейинки 23 оорубаган балдар изилденген. Балдардын ревматоиддик артрити (БРА) менен ооруган балдардын гуморалдык иммунитетинин бузулганы табылган. Балдардын ревматоиддик артритинин ар кандай формалары менен ооруган балдардын клиникалык-иммунологиялык статусунун өзгөчөлүгү аныкталып, баланын организмдеги патогендик механизмдинде ошондой эле реактивдүүлүгүндө айырмачылыктар көрсөтөт.

Негизги сөздөр: балдардын ревматоиддик артрити, патогенез, гуморалдуу иммунитет, чакмактуу иммунитет, балдар, синовит, муун синдрому.

В статье обследовано 77 больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) и 23 здоровых в возрасте от 3 до 14 лет. Выявлены отчетливые нарушения гуморального иммунитета у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Установлены особенности клинико-иммунологического статуса у детей больных различными формами ревматоидного артрита, указывающие на существенные различия как в механизме патогенеза, так и реактивности организма ребенка.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, патогенез, иммунитет гуморальный, иммунитет клеточный, дети, синовит, суставной синдром.

77 patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) and 23 healthy patients at the age of 3-14 years were examined. Clear distinctions of humoral immunity were revealed in children with JRA. The features of the clinical and immunological status in children with various forms of rheumatoid arthritis have been established, indicating significant differences in both the pathogenesis mechanism and the reactivity of the child's body.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, pathogenesis, humoral immunity, cellular immunity, children, synovitis, arthritis, articular syndrome.

Введение.

Несмотря на хорошую изученность роли иммунных механизмов при ювенильном ревматоидном артрит (ЮРА) у детей, многие вопросы этой проблемы остаются не разрешенными [1]. Комплексных

исследований клеточных и гуморальных факторов иммунитета в разных биологических средах (в крови, синовиальной жидкости, ротоглоточном секрете) у детей, больных ЮРА, по данным литературы проведено мало [2,3]. В последние годы большое внимание уделяется изучению клеточно-опосредованных реакций и их роли в становлении и прогрессировании ревматоидного артрита (РА) у взрослых. В детском возрасте этот вопрос практически не изучен.

Объем и методы исследования.

Обследовано 77 больных ЮРА и 23 здоровых в возрасте от 3 до 14 лет. Среди больных детей 56 страдали суставной формой ЮРА, 21- суставно-висцеральной. Диагноз ЮРА верифицирован на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных в соответствии с общепринятыми критериями диагностики.

Комплексное клинико-параclinical исследование включало в себя: клиническое и биохимическое исследование крови, мочи; цитологическое исследование синовиальной жидкости; иммунологические исследования крови, синовиальной жидкости, слюны включавшие определение основных классов иммуноглобулинов G, A, M (по методу G.Mancini et al., 1965), комплемента и его компонентов (методом гемолитической активности и методом реагентов, А.В. Машков и соавт., 1965, З.М. Михайлова, 1978), ЦИК (реакцией преципитацией ПЭГ по методу В.Гашковой с соавт. (1978) в модификации Ю.А.Гриневича и А.Н.Алферова (1981), РФ реакцией латекс-агглютинации. Для обеспечения надежности сбора медицинской информации соблюдались следующие основные условия:

1. Унификация схем и методов обследования больного.
2. Количественная и качественная однородность сведений, полученных при непосредственном обследовании больного.

При статистическом анализе результатов проведенных исследований использовались, методы ва-

риационной статистики с использованием критерия Стьюдента, X. Пирсона.

Результаты исследования.

Выявлены отчетливые нарушения гуморального иммунитета у детей, больных РА. Общий и местные (в синовиальной жидкости) иммунологические реакции характеризовались гиперпродукцией иммуноглобулинов основных классов и особенно, с одновременной активацией комплементарной системы, главным образом, общего комплемента и третьего его компонента, а также преимущественно локальным (в суставе) выявлением РФ. В отличие от взрослых 75% детей серонегативны в отношении РФ при частом обнаружении его в синовии.

Гипериммуноглобулинемия G, A, M и синхронное повышение иммуноглобулинов синовиальной жидкости были обусловлены клинической формой РА, его общей активностью, при относительно слабой зависимости от возраста. Выявлена ее отчетливая связь с длительностью течения ревматоидного синовита, продолжительностью начавшегося обострения, с количеством пораженных суставов и выраженностью местных воспалительных реакций. Иммуноглобулины G и M в обеих исследуемых жидкостях

наиболее четко повышались при нарастании активности процесса и длительности его течения, иммуноглобулин A повышался в начальной фазе болезни.

Обнаружено повышение концентрации иммуноглобулинов в секрете ротовой полости, корреляция их уровня с формой и активностью заболевания. Выявлена синхронность изменений уровней иммуноглобулинов основных классов в различных биологических жидкостях – в сыворотке крови, синовиальном выпоте, в ротоглоточном секрете. Однако слабая корреляционная связь между их концентрацией в крови и слюне подтверждает установившееся положение о том, что система локального иммунитета автономна. Изменения же концентрации Ig A и M в сыворотке крови и синовиальной жидкости имели не только однонаправленный характер, но и явную корреляционную зависимость (табл. 1). Это указывает на двойственное их происхождение в суставной жидкости - в результате локального синтеза и путем трансудации из сосудистого русла. Обнаружение в синовии секреторного и сывороточного иммуноглобулина A подтверждает это положение.

Таблица 1

Иммуноглобулины и комплементарная активность у больных ЮРА с различным количеством пораженных суставов

РА суставная форма	Иммуноглобулины			Комплемент и его компоненты			
	G	A	M	C	C1	C3	C4
Сыворотка крови							
Моноартрит n=186	11,78±0,48**	1,27±0,13**	1,11±0,12**	56,0±8,0**	218±10,7**	58,3±4,2**	202,0±9,0**
Олигоартрит n=78	12,44±0,62**	1,98±0,29**	1,25±0,12**	72,4±12,0**	230,0±20,1**	76,5±4,2**	219,2±10,3**
Полиартрит n=41	18,55±0,96*	3,14±0,23*	2,60±0,19*	107,1±28,0*	350,0±25,4*	133,1±6,8*	150,4±16,8
Здоровые n=30	11,50±0,42	1,48±0,6,9	1,04±0,42	53,8±2,1	250,0±12,9	76,5±2,0	125,0±8,5
Синовиальная жидкость							
Моноартрит n=186	6,85±0,29***	0,52±0,07	0,63±0,03	5,1±1,1	10,8±1,0***	11,4±1,0	11,0±0,9
Олигоартрит n=78	8,85±0,37	6,22±0,9**	7,65±0,01**	7,6±0,9	21,0±3,4	19,7±3,4	19,4±3,3
Полиартрит n=41	15,95±0,58	15,9±0,12	14,4±0,14	12,8±1,4	38,22±5,7	25,8±5,0	25,2±4,4
Здоровые n=5 (Акбаров С.В. 1986)	1,47±0,48	1,36±0,72	отс	-	-	-	-

Примечание: * - различия достоверны в сравнении со здоровыми.
 ** - различия достоверны с полиартритом в сыворотке.
 *** - различия достоверны с олигоартритом.

При всех формах РА установлено повышение комплементарной активности сыворотки крови и синовиальной жидкости. Повышение уровня общего комплемента и третьего его компонента коррелировало с активностью процесса, а первого компонента – с генерализацией и длительностью течения болезни. Отсутствие полного параллелизма в реагировании комплементарной системы при исследовании крови и суставного выпота свидетельствует об известной независимости ее активации во внутренней среде и в сосудистом русле.

Наличие РФ и рагоцитов в синовиальной жидкости, а также установленная прямая достоверная

связь между концентрацией Ig G, M и C3 с очевидностью подтверждают роль иммунных комплексов в генезе ревматоидного синовита. Отсутствие такой зависимости в ранней фазе болезни позволяет считать формирование ИК вторичным феноменом, которому предшествует гиперпродукция иммуноглобулинов с активацией эффекторных систем, в том числе и комплементарной. Уровень ИК в сыворотке крови был достоверно выше, чем в синовиальной жидкости, и зависел от активности процесса, развития висцеритов и амилоидоза.

Наиболее выраженные изменения иммунологического гомеостаза имели место у больных с синдро-

мом Стилла, характеризующимся генерализованной реакцией со стороны суставов, наличием общих и системных проявлений. При аллергосептическом варианте местные иммунологические нарушения в синовиальной жидкости отличались меньшей выраженностью с преимущественным повышением Ig A и Ig E.

У больных с доброкачественным вариантом суставной формы, главным образом с моноартикулярным поражением, иммунные нарушения определялись преимущественно местно – в синовиальной жидкости пораженного сустава. Это свидетельствовало наряду с отсутствием общих и системных клинических проявлений, о локализованном иммунопатологическом процессе при этом варианте ЮРА.

У детей, больных ЮРА, в крови достоверно снижено количество Т-лимфоцитов. С повышением степени активности процесса у 90% больных как суставной, так и суставно-висцеральной формами отмечалось уменьшение содержания этих лимфоцитов. Количество Т-активных клеток в группе больных ЮРА было статистически значимо меньше на 33,7%, чем у здоровых детей. Их содержание было приблизительно одинаковым при обеих формах заболевания, а также в группах больных с различными степенями активности. Дефицит Т-активных лимфоцитов выражен в большей степени в начальной стадии ЮРА. Со стороны В-лимфоцитов прослеживалась лишь слабая тенденция к повышению относительного количества В-лимфоцитов при обеих клинических формах ЮРА со 2-3 степенью активности.

Выявлен дисбаланс в системе иммунорегуляторных клеток, который заключался в количественном дефиците Т-хелперов и предшественников Т-супрессоров. Снижение Т-хелперов отмечено во всех группах больных и мало зависело от формы заболевания и активности процесса. Дефицит предшественников Т-супрессоров, напротив, усиливался по мере прогрессирования РА. Снижение количества посттимических предшественников у детей, больных РА, возможно обеспечивает клеточную основу для потери способности генерировать супрессорные клетки. Значительное снижение содержания Т-супрессоров выявлено у наиболее тяжелого контингента

больных. Снижение количества Т-супрессоров вероятно объясняется тем, что в норме Т-предшественники генерируют Т-супрессоры под влиянием Т-хелперов, то есть последние не только оказывают стимулирующее действие на В-лимфоциты, но и способствуют созреванию эффекторных Т-супрессоров. Следовательно, снижение содержания Т-супрессоров в периферической крови может быть обусловлено не только дефицитом клеток-предшественников, но и дефицитом индуцирующего влияния со стороны Т-хелперов. Не исключено также, что циркулирующие иммунные комплексы блокируют рецепторы на Т-супрессорных клетках.

Выводы:

1. Установленные особенности клинико-иммунологического статуса у детей больных различными формами ревматоидного артрита, указывающие на существенные различия как в механизме патогенеза, так и реактивности организма ребенка, определили принципы построения терапевтических программ.

2. Изучение иммунологического ответа у больных РА в динамике помогает в построении наиболее адекватного терапевтического комплекса, включающего не только противовоспалительные средства, но и стимуляторы или регуляторы иммунного ответа.

3. Таким образом, проведенные клинические наблюдения позволяют с уверенностью сказать, что для достижения максимального лечебного эффекта терапия должна быть комплексной и воздействующей на патологический аутоиммунный процесс.

Литература:

1. Алексеева Е.И. Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: ВЕДИ, 2007. - 360с.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. // РМЖ. 2002. - Т. 10. - №6. - С. 294-30.
3. Шингарова М.Ш., Алексеева Е.И., Базарова Т.М. и соавт. Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев. - Педиатрическая фармакология, 2016. - №6. - С. 560-564.

Рецензент: к.м.н., доцент Мусуркулова Б.А.