

УДК: 616.72-002:612.017.1:616-092+616-036.66-053.2/.6

Показатели общего и антиэндотоксинового иммунитета у больных ювенильным ревматоидным артритом в периоде ремиссии

О.А. Сизова

Gross and antiendoxivie immunity in patients with JIA in remission

O.A. Sizova

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, иммунитет, ремиссия

Проблема повышения эффективности реабилитации детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) во многом определяется достижением стойкой клинико-иммунологической ремиссии. Поиск механизмов, приводящих к персистенции иммунных нарушений у детей с ЮРА в ремиссии, является актуальной [1,2,3]. Понимание патогенетических механизмов влияния эндотоксина Грамм- отрицательной кишечной флоры на тяжесть и персистенцию воспалительного процесса при различных заболеваниях у детей и взрослых позволяет существенно повысить эффективность терапии. В нейтрализации биологической активности и клиренса эндогенного и экзогенного липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, принимают участие различные неантительные компоненты плазмы крови- липопротеиды высокой плотности, трансферрин, альбумин, отдельные белки острой фазы и др. [3,4].

Однако, на наш взгляд, наиболее важную роль в нейтрализации и последующей элиминации эндотоксина (ЭТ, ЛПС) из внутренней среды организма в настоящее время играют естественные антиэндотоксиновые антитела (анти-ЭТ-АТ), физиологиче-

ская роль которых в настоящий момент уже доказана [8]. Ранее не изучались показатели клеточного и гуморального звеньев общего и антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) у детей с ЮРА. Актуальность проблемы обусловлена также незавершенностью знаний о характере взаимодействия инфекционного агента и макроорганизма, влиянием его на состояние противoinфекционного звена и системы иммунитета в целом [5,6,7].

Материал и методы

В процессе работы было обследовано 137 детей. Под наблюдением были 117 больных ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст $13,1 \pm 0,2$) и 20 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, составили контрольную группу (КГ) (средний возраст $13,4 \pm 0,3$). Все пациенты с ЮРА находились в стадии ремиссии заболевания (более 6 месяцев после последнего обострения), прибыв-

195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

шие на санаторно-курортное лечение в санаторий «Здравница» г. Евпатории. В нашем исследовании преобладали девочки (58,96% (69 детей)), что соответствует данным литературы о преобладании лиц женского пола среди больных ЮРА. Суставную

форму ЮРА (СФ ЮРА) имели 86 (73.50%) детей, суставно-висцеральную форму ЮРА (СВФ ЮРА) – 31 ребенок (26.49%). Патология ЖКТ была выявлена у 23 (26,7%) пациентов с СФ ЮРА и у 25 (78,1%) детей с СВФ ЮРА. Синдром избыточного бактериального

Табл. 1

Показатели общего и антиэндоксинного иммунитета у детей с ЮРА в периоде ремиссии

Показатель	КГ N=20	СФ ЮРА N=86	СВФ ЮРА N=31	Достоверность
ЭССГр Эндотоксин-связывающая способность гранулоцитов %	1.93±0.05	1.81±0.05	1.80±0.14	P1>0,1 P2>0,1 P3>0,5
CD 3 Т-лимфоциты %	50.25±4.59	63.00±2.09	60.97±5.11	P1<0,05 P2<0,05 P3>0,5
CD 19 В-лимфоциты %	7.04±0.78	8.74±1.02	7.25±0.29	P1>0,1 P2>0,1 P3>0,5
CD 4 Т-хелперы %	28.47±2.84	34.47±1.87	32.50±4.28	P1>0,1 P2>0,1 P3>0,5
CD 8 Т-цитотоксические Лимфоциты %	17.01±1.55	23.29±1.43	20.53±3.25	P1<0,05 P2<0,05 P3>0,5
CD 3 HLA D Активированные Т-лимфоциты %	9.69±1.40	9.89±1.23	9.17±1.02	P1>0,5 P2>0,5 P3>0,5
CD 3+ / CD 16+ ЕКТ-клетки %	0.64±0.12	0.99±0.18	1.19±0.27	P1>0,1 P2>0,1 P3>0,1
CD 3- / CD 16+ ЕК-клетки %	7.94±1.48	10.48±1.05	9.63±3.46	P1>0,1 P2>0,5 P3>0,5
Анти-ЛПС-IgA г/л	0.14±0.26	0.22±0.08	0.15±0.04	P1>0,5 P2>0,5 P3>0,5
Анти-ЛПС-IgM г/л	0.43±0.06	0.56±0.07	0.59±0.11	P1>0,1 P2>0,1 P3>0,5
Анти-ЛПС-IgG г/л	0.57±0.83	0.69±0.09	0.82±0.11	P1>0,1 P2>0,1 P3>0,1
СРБ мг/л	9.41±5.78	4.45±2.14	5.77±5.26	P1>0,1 P2>0,1 P3>0,1
IgA г/л	1.43±0.11	1.40±0.07	1.62±0.21	P1>0,5 P2>0,1 P3>0,1
IgM г/л	1.35±0.07	1.45±0.08	1.42±0.11	P1>0,5 P2>0,5 P3>0,5
IgG г/л	9.63±0.42	9.29±0.41	9.12±0.39	P1>0,5 P2>0,5 P3>0,5

P1-достоверность отличий между ГК и СФ ЮРА

P2-достоверность отличий между ГК и СВФ ЮРА

P3-достоверность отличий между СФ ЮРА и СВФ ЮРА

роста (СИБР) выявлялся нами у 21 (24,4%) пациента с СФ ЮРА и у 23 (74,2%) у пациентов с СВФ ЮРА.

Определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови проводили методом точной лазерной цитофлуориметрии с использованием флуоресцентных конъюгатов моноклональных антител (МКА) фирмы "DakoCytomation, Denmark A/S" [Reichert T., DeBruyere M., Deney V. et al. Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians // Clin. Immunol. Immunopath.- 1991.- 60.- P. 190-208]. Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови больных определяли "сэндвич"-вариантом тИФА с использованием биотин-стрептавидиновой системы усиления сигнала [А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов, А.А. Бакова Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення змісту С-реактивного білка в крові: Інф. лист.- К.: Укрмедпатентінформ, 2010.- 4 с.]. Антиэндотоксиновые антитела классов А, М и G (соответственно, анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM и анти-ЛПС-IgG) определяли методом трёхфазной иммуофлюоресценции (тИФА), применяя протоколы, разработанные в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского [А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов Патент 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. – Заявл. 29.12. 2003; Опубл.15.09. 2004. – Бюл. №9]. Концентрацию общих иммуноглобулинов определяли микротурбидиметрическим методом [А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов, Н.В. Хіміч Метод визначення концентрації імуноглобулінів основних класів у сироватці крові. Інформаційний лист.- Київ, 2011.- №255.- С. 1-4].

Анализ изучаемых показателей проводили с учетом формы заболевания, с применением программного продукта statistica 6.0 for windows (фирма StartSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели общего и антиэндотоксинового иммунитета у детей с ЮРА в периоде ремиссии представлены в таблице 1. Уровни общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) у пациентов с ЮРА в периоде ремиссии не отличались от таковых у практически здоровых детей контрольной группы, что характерно для ремиссии заболевания. Клинико-лабораторная ремиссия у пациентов с ЮРА подтверждалась и отсутствием достоверных различий уровня С-реактивного белка (СРБ) у детей как с суставной (СФ), так и суставно-висцеральной (СВФ) формами заболевания, по сравнению с контрольной группой (КГ).

Среди показателей общего клеточного иммунитета у детей с ЮРА, только показатели CD3 имели достоверные отличия от КГ и в зависимости от формы заболевания имели тенденцию к увеличению (КГ- 50.25±4.59%; СФ ЮРА -63.00±2.09%; свф

юра - 60.97±5.115%), что подтверждало гиперактивность иммунитета и иммунопролиферативный характер заболевания. Поскольку обследованные нами дети с ЮРА находились в периоде ремиссии заболевания, мы не выявили у них достоверного увеличения Т-хелперов (CD4) и снижения показателей Т-супрессоров (CD8), эти изменения клеточного звена иммунитета характерны, в большей степени для фазы обострения ЮРА. Однако показатели CD3 и CD8 у детей с ЮРА были достоверно выше (P<0,05), чем у здоровых детей. Таким образом, следует отметить, что у детей с ЮРА в периоде клинико-лабораторной ремиссии не была достигнута иммунологическая ремиссия.

У обследуемых нами детей с ЮРА, показатели, характеризующие клеточный АЭИ, так же не были достоверно изменены по сравнению с КГ, но, учитывая период стойкой ремиссии у наблюдаемых нами больных, нельзя игнорировать выявленную тенденцию к повышению уровня ЕКТ-клеток (CD3+/CD16+), биологическая роль которых реализуется через их цитотоксические эффекты. Анализируя показатели уровня ЕК-клеток (CD3-/CD16+), нами не установлено достоверных отличий у больных ЮРА и КГ, но отмечена тенденция к повышению данного показателя в группах пациентов с СФ и СВФ ЮРА, что являлось следствием приёма этих пациентов кортикостероидов и цитостатиков в периоде обострения (согласно «Протоколам диагностики и лечения кардиоревматологических заболеваний у детей», утвержденным Приказом МЗ Украины № 362 от 19.07.2005 года).

Оценивая показатели эндотоксин-связывающей способности гранулоцитов (ЭССГр) нами не было выявлено достоверных отличий между группами сравнения и показателями здоровых детей (КГ), что говорило о стабильности гранулоцитарного звена АЭИ и подтверждало отсутствие текущего инфекционного процесса у исследуемых пациентов.

При анализе показателей антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) у детей с ЮРА в целом, мы не выявили достоверных различий с контрольной группой детей. Мы проанализировали параметры АЭИ в зависимости от формы заболевания ЮРА. Достоверных отличий показателей Анти-ЛПС-IgA, Анти-ЛПС-IgM и Анти-ЛПС-IgG между детьми КГ и группами детей с СФ ЮРА и свф юра нами не было выявлено. Однако, отмечалась выраженная тенденция к повышению, особенно Анти-ЛПС-IgG (КГ-0.57±0.83 г/л; СФ-0.69±0.09 г/л; СВФ-0.82±0.11 г/л), который был повышен в 1,5 и 2 раза при СФ ЮРА и СВФ ЮРА, соответственно. Тенденция к повышению анти-ЛПС-IgG являлась маркером персистирующего флогогенного влияния ЛПС грамотрицательных бактерий при ЮРА у детей и его вкладе в отсутствие достижения иммунологической ремиссии через 6 и более месяцев после обострения заболевания.

Выводы

Таким образом, у детей с ЮРА в периоде клинико-лабораторной ремиссии (6 и более месяцев после обострения), не достигается иммунологическая ремиссия, и сохраняются предпосылки для непрерывно прогрессирующего течения заболевания.

У детей с ЮРА в периоде ремиссии, на фоне минимальных нарушений общего иммунитета (клеточное звено), без признаков активности воспалительного процесса, отмечена выраженная тенденция к повышению анти-ЛПС-IgG, свидетельствующая о хроническом флогогенном влиянии ЛПС грамотрицательных бактерий на прогрессирование ЮРА у детей.

Выявленные нарушения некоторых показателей антиэндотоксинового иммунитета при ЮРА у детей в периоде стойкой клинико-лабораторной ремиссии свидетельствуют о необходимости продолжения исследования этих показателей в периоде обострения и не полной ремиссии.

Дальнейшие исследования антиэндотоксинового иммунитета у детей с ЮРА дополнят понимание

патогенетических механизмов стойких иммунных нарушений, минимизация которых позволит повысить качество реабилитации детей с ЮРА путем достижения, не только клинико-лабораторной, но и иммунологической ремиссии.

Литература

1. П.Е. Шахбазян, Е.И. Алексеева Протокол лечения ЮРА // *Межд. журнал медицинской практики*, 2000. №4. – С. 14-18.
2. *Roitt A. Иммунология / А. Роит, Дж. Бростофф, А. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 581 с.*
3. *Ansell B. M. Juvenile chronic arthritis: classification, differential diagnosis and prognosis Schweiz. med. Wschr. -1991. -Vol. 121. -№ 17. -P. 595-597.*
4. *B.N. Athreya Juvenile rheumatoid arthritis «Advances in Pediatrics». Philadelphia Seminar in Salzburg. July 27 August 2: -1997. -P.951-957.*
5. *Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – N1. -С. 61-64.*
6. *П.С. Фрейдлин Иммунная система и её дефекты: Руководство для врачей. – СПб. 1998. – 113 с.*
7. *Airenn S., H.M. Surcel, Alakarpa H., Paavonen P. et al. // Infect. Immun. -1999. -vol.67. -№3. -p. 1445-1449.*
8. *П.С. Фрейдлин, А.А. Тоголян Клетки иммунной системы (III-V). – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.*

Показатели общего и антиэндотоксинового иммунитета у больных ювенильным ревматоидным артритом в периоде ремиссии.

О.А. Сизова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» г.Симферополь.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, иммунитет, ремиссия

Проблема повышения эффективности реабилитации детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) во многом определяется достижением стойкой клинико-иммунологической ремиссии. Поиск механизмов, приводящих к персистенции иммунных нарушений у детей с ЮРА в ремиссии, является актуальной.

Материалы и методы

В процессе работы было обследовано 137 детей. Под наблюдением были 117 больных ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст $13,1 \pm 0,2$) и 20 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, составили контрольную группу (КГ) (средний возраст $13,4 \pm 0,3$). Все пациенты с ЮРА находились в стадии ремиссии заболевания (более 6 месяцев после последнего обострения), прибывшие на санаторно-курортное лечение. Суставную форму ЮРА (СФ ЮРА) имели 86 (73,50%) детей, суставно-висцеральную форму ЮРА (СВФ ЮРА) – 31 ребенок (26,49%). Патология ЖКТ была выявлена у 23 (26,7%) пациентов с СФ ЮРА и у 25 (78,1%) детей с СВФ ЮРА. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) выявлялся нами у 21 (24,4%) пациента с СФ ЮРА и у 23 (74,2%) у пациентов с СВФ ЮРА.

Выводы

Таким образом, у детей с ЮРА в периоде клинико-лабораторной ремиссии (6 и более месяцев после обострения), не достигается иммунологическая ремиссия, и сохраняются предпосылки для непрерывно прогрессирующего течения заболевания.

У детей с ЮРА в периоде ремиссии, на фоне минимальных нарушений общего иммунитета (клеточное звено), без признаков активности

воспалительного процесса, отмечена выраженная тенденция к повышению анти-ЛПС-IgG, свидетельствующая о хроническом флогогенном влиянии ЛПС грамотрицательных бактерий на прогрессирование ЮРА у детей.

Выявленные нарушения некоторых показателей антиэндоксинного иммунитета при ЮРА у детей в периоде стойкой клинико-лабораторной ремиссии свидетельствуют о необходимости продолжения исследования этих показателей в периоде обострения и не полной ремиссии.

Дальнейшие исследования антиэндоксинного иммунитета у детей с ЮРА дополняют понимание патогенетических механизмов стойких иммунных нарушений, минимизация которых позволит повысить качество реабилитации детей с ЮРА путем достижения, не только клинико-лабораторной, но и иммунологической ремиссии.

Показники загального і антиендоксинного імунітету у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит в періоді ремісії.

О.О. Сизова

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгіївського» м.Сімферополь.

Ключові слова: діти, ювенільний ревматоїдний артрит, імунітет, ремісія.

Проблема підвищення ефективності реабілітації дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) багато в чому визначається досягненням стійкої клініко – імунологічної ремісії. Пошук механізмів, що призводять до персистенції імунних порушень у дітей з ЮРА в ремісії, є актуальною.

Матеріали і методи

У процесі роботи було обстежено 137 дітей. Під спостереженням були 117 хворих на ЮРА у віці від 4 до 17 років (середній вік $13,1 \pm 0,2$) і 20 практично здорових дітей, порівнянних за статтю та віком, склали контрольну групу (КГ) (середній вік $13,4 \pm 0,3$). Всі пацієнти з ЮРА перебували в стадії ремісії захворювання (більше 6 місяців після останнього загострення), які прибули на санаторно - курортне лікування. Суглобову форму ЮРА (СФ ЮРА) мали 86 (73,50%) дітей, суглобово-вісцеральну форму ЮРА (СВФ ЮРА) – 31 дитина (26,49%). Патологія ШКТ була виявлена у 23 (26,7%) пацієнтів з СФ ЮРА і у 25 (78,1%) дітей з СВФ ЮРА. Синдром надлишкового бактеріального росту (СИБР) виявлявся нами у 21 (24,4%) пацієнта з СФ ЮРА і у 23 (74,2%) у пацієнтів з СВФ ЮРА.

Висновки

Таким чином, у дітей з ЮРА в періоді клініко - лабораторної ремісії (6 і більше місяців після загострення), не досягається імунологічна ремісія, і зберігаються передумови для безперервно прогресуючого перебігу захворювання.

У дітей з ЮРА в періоді ремісії, на тлі мінімальних порушень загального імунітету (клітинна ланка), без ознак активності запального процесу, відзначена виражена тенденція до підвищення анти- ЛПС – IgG, що свідчить про хронічний флогогенний вплив ЛПС грамнегативних бактерій на прогресування ЮРА у дітей.

Виявлені порушення деяких показників антиендоксинного імунітету при ЮРА у дітей в періоді стійкої клініко - лабораторної ремісії свідчать про необхідність продовження дослідження цих показників в періоді загострення і не повної ремісії.

Подальші дослідження антиендоксинного імунітету у дітей з ЮРА доповнять розуміння патогенетичних механізмів стійких імунних порушень, мінімізація яких дозволить підвищити якість реабілітації дітей з ЮРА шляхом досягнення, не тільки клініко - лабораторної, а й імунологічної ремісії.

Gross and antiendoxine immunity in patients with juvenile rheumatoid arthritis in remission.

O.A. Sizova

SI "Crimea State Medical University named after S.I. Georgievskiy" Simferopol.

Keywords: children, juvenile rheumatoid arthritis, the immune system, remission

The problem of increasing the effectiveness of rehabilitation of children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is largely determined by the achievement of stable clinical and immunologic remission. Search for mechanisms that lead to the persistence of immune disorders in children with JIA in remission, is relevant.

Materials and Methods

In operation 137 children were examined. Under observation were 117 patients with JRA at the age of 4 to 17 years (mean age $13,1 \pm 0,2$) and 20 healthy children matched by sex and age in the control group (CG) (mean age $13,4 \pm 0,3$). All patients with JRA were in remission of the disease (more than 6 months after the last exacerbation), arrived at the spa treatment. Articular form of JRA (AF JRA) had 86 (73.50%) children, joint and visceral form of JRA (AVF JRA) – 31 children (26.49%). Gastrointestinal pathology was detected in 23 (26.7%) patients with AF JRA and 25 (78.1%) children with JRA AVF. Bacterial overgrowth syndrome, we detected in 21 (24.4%) patients with AF JRA and in 23 (74.2%) in patients with JRA AVF.

Findings

Thus, children with JRA in the period of clinical and laboratory remission (6 months or more after an exacerbation), immunologic remission is not achieved, and saved the prerequisites for continuously progressive course of the disease.

In children with JIA in remission, against violations of minimum total immunity (cellular link), with no signs of inflammatory activity, marked by a strong tendency to increase the anti-LPS-IgG, indicating the impact of chronic flogogenom LPS of gram-negative bacteria on the progression of JRA in children.

The violations found some indicators antiendoxiv immunity in children with JRA in the period resistant clinical and laboratory remission indicate the need for further study of these indicators in the period of exacerbation and remission is not complete.

Further studies antiendoxiv immunity in children with JRA supplement understanding of the pathogenetic mechanisms of persistent immune disorders, minimization of which will improve the quality of rehabilitation of children with JRA by achievements, not only clinical laboratory, but also immunologic remission.