

И.А. Пашнина^{1, 2}, Е.С. Козлова¹, И.М. Криволапова¹

¹ Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург

² Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург

Выявление аутоантител при различных клинических формах ювенильных артритов у детей

Понятие «ювенильные артриты» (ЮА) объединяет разнородную группу хронических заболеваний суставов с различными этиологией и патогенезом. Антинуклеарные антитела, или антинуклеарный фактор (АНФ), определяют у большего числа детей с ЮА, чем антитела к цитруллинированным пептидам. Важность этого лабораторного исследования для диагностики ЮА не вызывает сомнений, поскольку наличие АНФ указывает на аутоиммунную природу заболевания. Обследованы 74 ребенка с ЮА в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на плановом диспансерном наблюдении у ревматолога. Средний возраст детей на момент исследования – 10,1 года; стаж заболевания – более 6 мес, у большинства – от 1 до 3 лет. На момент исследования в состоянии клинико-лабораторной ремиссии находились 6 детей; высокая степень лабораторной активности заболевания (показатели СОЭ, СРП) была у четверых. Исследован уровень различных аутоантител у детей с ЮА, лабораторные показатели сопоставлены с клинической картиной заболевания.

Ключевые слова: ювенильные артриты, дети.

Контактная информация: Пашнина Ирина Александровна, ОДКБ №1, г. Екатеринбург. Тел.: 240-57-84.

© Коллектив авторов, 2010

Ювенильные артриты (ЮА) – это обобщающее понятие, объединяющее разнородную группу хронических заболеваний суставов, имеющих различную этиологию и патогенез. Решение вопроса о нозологической принадлежности артритов, составляющих ЮА, а также поиск критериев диагностики этих заболеваний – актуальные задачи современной

ревматологии. Не вызывает сомнения участие иммунологических механизмов в формировании ряда нозологических форм ЮА, однако поиск специфических лабораторных маркеров – сложная задача. Тем не менее оценка антителопродукции к аутоантигенам при ювенильных артритах играет все большую роль в детской ревматологии.

I.A. PASHNINA, E.S. KOZLOVA, I.M. KRIVOLAPOVA

Detection of autoantibodies in children with different clinical forms of juvenile arthritis

Juvenile arthritis (JA) is an umbrella term for a variety of chronic diseases of joints with varying etiologies and pathogenesis. Antinuclear antibodies also known as antinuclear factor are identified in greater number of children with juvenile arthritis than antibodies to citrullinated peptides. The importance of this laboratory investigation for diagnosis of juvenile arthritis raises no doubts since the presence of antinuclear factor reflects the autoimmune nature of the disease. A total of 74 children with juvenile arthritis aged 2–17 years who were on routine follow-up by a rheumatologist were examined. The median age of children at time of examination was 10.1 years; disease duration-over 6 months, in most children - one to three years. As of the time of examination 6 children achieved clinical and laboratory remission; four children showed high laboratory indices of disease activity (ESR, C-reactive protein). The level of different autoantibodies in children with JA was investigated and laboratory indices correlated with the clinical presentation of disease.

Key words: juvenile arthritis, children.

Для диагностики ревматоидного артрита у взрослых все шире применяют определение антител к цитруллинированным пептидам [1–3], которое демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность, чем традиционно используемый ревматоидный фактор (РФ). В диагностике детских артритов оценка концентрации антител к цитруллинированным пептидам значительно менее информативна. Однако эти аутоантитела выявляют при ЮА не реже, а, по некоторым данным, даже чаще, чем РФ, который обнаруживают в 15–20% случаев [3–5].

Антиядерные антитела, или антиядерный фактор (АНФ), определяют у большего числа детей с ЮА, чем антитела к цитруллинированным пептидам. В основном АНФ присутствует в невысоких концентрациях, для него характерен гранулярный тип свечения в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Обнаружение АНФ у девочек раннего возраста с олигоартритом может указывать на риск развития увеита [6]. Однако на ранних стадиях заболевания АНФ может быть выявлен у разных категорий пациентов, независимо от варианта ЮА [7], что указывает на неоднозначность связи между наличием этих антител и нозологической формой заболевания, а также риском развития поражения глаз. АНФ не специфичен для ЮА и при системных заболеваниях соединительной ткани встречается с гораздо большей частотой. Однако важность этого лабораторного исследования для диагностики ЮА сегодня не вызывает сомнений, поскольку наличие антиядерных антител указывает на аутоиммунную природу заболевания. Таким образом, взаимосвязь наличия и уровня аутоантител с клиническими формами течения ЮА до сих пор четко не определена.

Цель работы: исследование уровня различных аутоантител при ювенильных артритах у детей и сопоставление лабораторных показателей с клинической картиной заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 74 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет (47 девочек и 37 мальчиков), страдавших ювенильным артритом, планово посещавших диспансерный прием ревматолога. Средний возраст детей на момент исследования составлял 10,1 года. Все дети имели стаж заболевания более 6 мес, у большинства из них он варьировал от 1 до 3 лет (60 детей, 81%). На момент исследования в состоянии клинико-лабораторной ремиссии находились 6 детей. Пациентов с высокой степенью лабораторной активности заболевания (показатели СОЭ, СРП) также было мало (4 ребенка).

Классификацию вариантов заболевания проводили согласно критериям диагностики ювенильных артритов Американской ревматологической ассоциации

(ARA, 1977) и критериям Гармиш–Партенкирхен (1987) ювенильного анкилозирующего спондилоартрита.

Болезнь-модифицирующую терапию получали 66 (89%) пациентов, 47 из них находились на терапии метотрексатом, 20 – получали сульфасалазин, один – селлсепт.

Определение аутоантител проводили в сыворотке крови, полученной при пункции локтевой вены. Титр АНФ оценивали в реакции непрямой иммунофлюоресценции на Hep-2 клетках (*Euroimmun*, Германия). Уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) исследовали методом ИФА (*Orgentec*, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильные артриты представляют собой гетерогенную группу заболеваний, дифференциальная диагностика которых значительно затруднена из-за отсутствия четких критериев, а также отсроченности развития некоторых клинических проявлений заболевания. В связи с этим данные о распространенности различных клинических форм ЮА могут значительно различаться. По данным как российских, так и зарубежных исследователей, частота системного варианта ЮА составляет 10–20% [8–10], однако среди обследованных нами детей этот вариант заболевания встречался гораздо реже (*табл.*), а доля пауци-(олиго)-артрикулярного артрита была выше, чем по литературным данным (35–50%). Общая частота встречаемости полиартикулярных вариантов ЮА в нашем исследовании совпадала с частотой, указанной в работах выше-названных авторов (30–45%). Однако в отношении распространенности РФ-положительного полиартрита данные литературы сильно разнятся – от 1,7% [10] до 5–10 [9] и даже 15% [8]. Мы выявили лишь два (3%) случая серопозитивного полиартрита.

Закономерно высока была доля больных пауци-артрикулярным артритом с ранним дебютом заболевания (1-й тип), имевших высокие титры АНФ (*см. табл.*). Частота встречаемости этих антител у детей с олигоартритом с поздним дебютом заболевания (2-й тип) была в два раза ниже; появление АНФ для этой группы больных менее характерно. При серонегативном полиартрите антиядерные антитела выявляли более чем у половины детей. Другие группы были слишком малочисленны, поэтому нельзя было проследить каких-либо закономерностей.

Считается, что поражение глаз при ЮА у детей, протекающее по типу увеита, встречается преимущественно у маленьких девочек с олигоартритом и положительным АНФ (13–25% случаев) и у детей старшего возраста с развивающимся симптомокомплексом спондилоартропатии (5–15% случаев) [6]. Мы наб-

людали четверых детей с увеитами: трое из них – девочки с олигоартритом 1-го типа, имевшие титры АНФ, превышавшие норму, у одной из них течение увеита послужило причиной оформления инвалидности. Еще у одного мальчика увеит был в анамнезе за несколько лет до появления артрита; на данный момент ему поставлен диагноз: вероятный анкилозирующий спондилоартрит; АНФ не обнаружен.

Среди всех обследованных с ЮА антитела к модифицированному цитруллинированному виментину встречались у 20% детей. При ранних ЮА (длительность заболевания менее 6 мес) позитивные результаты этого лабораторного теста наблюдались несколько чаще – у 27% больных [7].

Диагностически значимые уровни АМЦВ были выявлены у обоих обследованных детей с серопозитивным полиартритом, у одного из двух больных с вероятным ювенильным анкилозирующим спондилоартритом и не были обнаружены при системном варианте ЮА. Малочисленность этих групп не позволяет сделать однозначные выводы, однако такие результаты соотносятся с данными европейских исследователей, которые выявили высокие концентрации АМЦВ у 7 из 10 пациентов с РФ-позитивным полиартритом и не обнаружили антивиментиновых антител ни у одного из 48 детей с системным дебютом заболевания [11]. Некоторое расхождение с результатами этих авторов наблюдалось только в отношении больных со спондилоартропатиями, поскольку они не выявили АМЦВ ни у кого из 20 обследованных детей с данным диагнозом.

В то же время никаких различий по частоте встречаемости АМЦВ между вариантами пауциартикулярного артрита, а также серонегативным полиартритом мы не наблюдали (см. табл.). Однако сопоставление результатов данного теста с возрастом дебюта заболевания показало, что независимо от пола

пациента, стажа заболевания и числа пораженных суставов у больных с дебютом ЮА в возрасте младше 5 лет частота выявления АМЦВ в два раза ниже (13%), чем у детей с более поздним началом болезни (28%).

При более детальном анализе была выявлена общность клинических проявлений заболевания у детей с полиартикулярным поражением, имевших повышенные уровни АМЦВ. Пятеро из них (включая обоих положительных по ревматоидному фактору) имели по два и более типичных признака ревматоидного поражения: симметричный полиартрит с формированием «ревматоидной» кисти и развитием стойких контрактур, эрозивный артрит, отягощенную наследственность по ревматоидному артриту. Эти дети получали метотрексат в высоких дозах, плохо отвечали на терапию, сохраняли признаки активности и прогрессирования болезни, в связи с чем одна девочка переведена на терапию биологическими агентами (инфликсимаб). У четырех из пяти детей концентрации АМЦВ превышали нормативы в 2,5–5 раз, и только у одного ребенка уровень этих аутоантител был 1,2 раза выше нормы. Еще один мальчик с серонегативным полиартритом и уровнем АМЦВ в 1,2 раза выше нормы имел асимметричный полиартрит и кратковременно наблюдавшиеся боли в спине, при этом только у него одного развилась медикаментозная ремиссия на терапевтической дозе метотрексата.

У всех пятерых детей с ранним началом олигоартрита и повышенной концентрацией АМЦВ (не более чем в 1,5 раза выше нормы) были высокими титры АНФ (1/640–1/2560), которые крайне редко встречались у других детей с ЮА. Распространившийся и симметричный характер артрита внутри этой группы мы наблюдали у троих детей. Однако и у других больных с пауциартикулярным вариантом ЮА 1-го типа встречался распространившийся характер артрита. В целом не удалось проследить ка-

Таблица

Распределение обследованных больных с ЮА по вариантам заболевания и доля больных с положительными результатами лабораторных тестов

Вариант ЮА		Количество больных с различными вариантами заболевания, их доля в общем числе, n=74	Количество больных с АНФ (+), их доля в данной группе	Количество больных с АМЦВ (+), их доля в данной группе	
Ювенильный ревматоидный артрит (АРА)	Системный вариант	4 (5%)	2 (50%)	0	
	Полиартикулярный	серонегативный	21 (28%)	12 (57%)	4 (19%)
		серопозитивный	2 (3%)	2 (100%)	2 (100%)
	Пауци-(олиго)артрикулярный	с ранним дебютом	27 (37%)	21 (78%)	5 (19%)
		с поздним дебютом	18 (24%)	7 (40%)	3 (17%)
Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит		2 (3%)	0	1 (50%)	

ких-либо характерных клинических особенностей у детей с данным диагнозом, имевших АМЦВ.

Среди больных с поздним дебютом олигоартрита и повышенными концентрациями АМЦВ отчетливо выделялся мальчик, заболевший в возрасте 14 лет, с преимущественным поражением локтевого сустава справа и быстрым развитием контрактуры. На фоне терапевтической дозы метотрексата была достигнута слабopоложительная динамика. У этого пациента не определялись HLA-B27 и ревматоидный фактор, уровень антивиментиновых антител превышал норму в 5 раз, как и у детей с полиартритом. Остальные мальчики с поздним дебютом олигоартрита, а также девочка с вероятным ювенильным анкилозирующим спондилоартритом имели преимущественное поражение суставов нижних конечностей, нетяжелые энтезопатии и хороший ответ на терапию сульфасалазином с развитием медикаментозной ремиссии. Поскольку симптомокомплекс олигоартрикулярного субтипа ЮА с поздним началом во многом соответствует критериям ювенильных спондилоартропатий, совпадение клинических и лабораторных характеристик у этих детей позволило рассмотреть их в едином контексте.

Специфичность определения антител к модифицированному цитруллинированному виментину при ревматоидном артрите у взрослых составляет 85–90% [3]. К сожалению, этот показатель не может считаться высокоспецифичным для ЮА. При обследовании 22 детей с различными ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка, склеродермия, васкулит, дерматомиозит) мы наблюдали повышенные концентрации АМЦВ у 4 (19%) больных [12], что сопоставимо с частотой выявления этих антител у детей с ЮА.

Выводы

Определение АНФ и АМЦВ в диагностике ювенильных артритов занимает все более прочное место, однако использование этих тестов в детской ревматологии ограничено их низкой специфичностью. Тем не менее сопоставление клинических и лабораторных данных позволяет оценить частоту встречаемости аутоантител при различных вариантах ЮА, что повышает качество диагностики данных заболеваний. Частота выявления АНФ значительно отличается при различных вариантах ЮА как по литературным данным, так и по результатам нашего исследования. Наличие АМЦВ не столь прочно ассоциировано с вариантами заболевания, однако нам удалось провести некоторые клинико-лабораторные параллели. Выявление этих антител при полиартритах оказалось в большей степени ассоциировано с типичными признаками ревматоидного поражения и торпидностью к лечению. При

пауциартрикулярном артрите с поздним дебютом АМЦВ в основном были обнаружены у детей, имевших признаки ювенильных спондилоартропатий. Накопление данных и анализ закономерностей выявления АМЦВ у детей позволит шире использовать данный лабораторный тест при ювенильных артритах.

Литература

1. Чемерис Н.А., Насонов Е.Л. Диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите // Клиническая медицина, 2005, №8, с. 48–54.
2. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Каратеев Д.Е. Лабораторные маркеры раннего ревматоидного артрита // Ревматология, 2006, №2, с. 74.
3. Лапин С.В., Маслянский А.Л. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита: новые перспективы // Клинико-лаборат. консилиум, 2009, №1 (26), с. 69–74.
4. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology. 4th Edition. 2002. 218 p.
5. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Федоров Е.С., Арсеньева С.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Баранов А.А. Ранний артрит у детей – первые результаты проспективного наблюдения // Научно-практическая ревматология, 2007. №4, с. 72–80.
6. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения (Под. ред. А.А. Баранова). – М.: ВЕДИ, 2007, 368 с.
7. Салугина С.О., Федоров Е.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Баранов А.А., Валогина Ю.А., Черкасова М.В., Николаева Т.Н., Зубова Н.А. Частота определения и диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) у детей с ранним ювенильным артритом // Научно-практ. ревматол., 2008, №6, с. 74–81.
8. Клинические рекомендации. Ревматология (Под. ред. Е.Л. Насонова). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 288 с.
9. Уоллис Д., Метцгер А., Эшман Р. Ювенильный ревматоидный артрит // Consilium medicum, 2001, т. 3, №9, с. 15–19.
10. Малшевский В.А. Распространенность и структура ювенильных идиопатических артритов среди детей в Республике Башкортостан // Научно-практическая ревматология, 2006, №1. с. 56–60.
11. Hassfeld W.G., Vinje O., Kunig K., Bayer P.M., Fyrre C., Dunky A. Autoantibodies to mutylated citrullinated vimentin in juvenile rheumatoid arthritis. Ann Rheumat Diseases 2006; 65 (Suppl 2): 439.
12. Криволапова И.М., Пашнина И.А., Козлова Е.С., Скоробогатова О.В. Определение антител к цитруллинированному пептидам у детей с ювенильными артритами. Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии / Сб. труд. X междунар. конгресса. – Казань, 2009, с. 360.