

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

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

Определение АНФ и АМЦВ в диагностике ЮА находит все большее распространение, но использование этих тестов в детской ревматологии ограничено их низкой специфичностью. Наличие АМЦВ не столь прочно ассоциировано с вариантами заболевания. Выявление этих антител при полиартритах оказалось в большей степени ассоциировано с типичными признаками ревматоидного поражения и торпидностью к лечению. При пауциарткулярном артрите с поздним дебютом АМЦВ были обнаружены в основном у детей, имевших признаки ювенильных спондилоартропатий. Под наблюдением находились 84 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, страдавших ювенильным артритом (ЮА). Средний возраст детей на момент обследования – 10,1 года. Среди пациентов было 47 девочек и 37 мальчиков со сроком заболевания более 6 мес; у большинства (60 детей, 81%) – от 1 до 3 лет.

Ключевые слова: ювенильный артрит, дети.

Контактная информация: Пашнина Ирина Александровна. Тел.: (343) 240-5784
© Коллектив авторов, 2011

Ювенильные артриты (ЮА) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, дифференциальная диагностика которых значительно затруднена из-за отсутствия четких критериев, а также потому, что некоторые клинические проявления этого заболевания развиваются отсроченно. В связи с этим данные о распространенности различных клинических форм ЮА значительно отличаются.

ЮА – 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 форми-

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

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

Determination of antinuclear antibodies (ANAs) and anti-MCV antibodies is increasingly gaining currency in diagnosing of juvenile arthritis while use of these tests in pediatric rheumatology is limited due to their low specificity. The presence of anti-MCV antibodies is not so firmly associated with disease variants. Detection of these antibodies in polyarthritis appeared to be more associated with typical signs of rheumatoid involvement and a torpid response to treatment. In late-onset pauciarticular arthritis anti-MCV antibodies were identified predominantly in children with signs of juvenile spondyloarthropathies. Under observation in this study were 84 children with juvenile arthritis aged 2 to 17 years with median age at the moment of investigation of 10.1 years. Among subjects there were 47 girls and 37 boys with disease duration of over 6 months; most of the afflicted (60 children, 81%) had been ill for one to three years.

Key words: juvenile arthritis, children.

ровании ряда нозологических форм ЮА, однако поиск специфических лабораторных маркеров – сложная задача. Большого внимания заслуживает оценка антителопродукции к аутоантигенам при ЮА.

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

Антинуклеарные антитела (антинуклеарный фактор – АНФ) определяют у детей с ЮА чаще, чем антитела к цитруллинированным пептидам. Как правило, АНФ присутствует в невысоких концентрациях. Для него характерен гранулярный тип свечения в реакции непрямой иммуофлюоресценции. 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 является специфичным для ЮА. При системных заболеваниях соединительной ткани он встречается с гораздо большей частотой. Однако важность этого лабораторного исследования для диагностики ЮА не вызывает сомнений, поскольку наличие антинуклеарных антител указывает на аутоиммунную природу заболевания. Таким образом, взаимосвязь наличия и уровня аутоантител с клиническими формами течения ЮА четко не определена.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 84 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, страдавших ЮА, планомерно посещавших диспансерные приемы ревматолога. Средний возраст детей на момент обследования составлял 10,1 года. Среди пациентов были 47 девочек и 37 мальчиков. У всех детей стаж заболевания был более 6 мес; у большинства (60 детей, 81%) – варьировал от 1 до 3 лет. На момент обследования в состоянии клинико-лабораторной ремиссии находились 6

детей. Пациентов с высокой степенью лабораторной активности заболевания (показатели СОЭ, СРП) было четверо.

Классификацию заболевания проводили согласно критериям диагностики ЮА Американской ревматологической ассоциации (ARA, 1977) и критериям Гармиш-Партенкирхен (1987) ювенильного анкилозирующего спондилоартрита.

Болезнь-модифицирующую терапию проводили у 66 (89%) детей; 47 из них получали метотрексат; 20 – сульфасалазин; один ребенок – селлсепт.

Аутоантитела определяли в сыворотке крови, полученной при пункции локтевой вены. Титр АНФ оценивали в реакции непрямой иммуофлюоресценции на Her-2 клетках (*Euroimmun*, Германия). Уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) определяли методом ИФА (*Orgentec*, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 (35–50%), чем по данным литературы. Общая частота встречаемости полиартикулярных вариантов ЮА (30–45%) в нашем исследовании совпала с частотой, указанной в работах вышеупомянутых авторов. Однако в отношении распространенности РФ-позитивного полиартрита данные литературы сильно отличаются – от 1,7 [10] до 5–10 [9] и даже 15% [8]. В ходе нашего исследования выявлено лишь два случая (3%) серопозитивного полиартрита.

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

Считается, что поражение глаз при ЮА у детей, протекающее по типу увеита, встречается преимущественно у маленьких девочек с олигоартритом и позитивным АНФ (13–25% случаев) и у детей старшего возраста с развивающимся симптомокомплексом спондилоартропатий (5–15% случаев) [6]. Мы наблюдали четверо 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 сегодняшний день этот больной имеет диагноз: вероятный анкилозирующий спондилоартрит; АНФ у него не обнаруживали.

Среди всех обследованных детей с ЮА у 20% больных встречались антитела к модифицированному цитруллинированному виментину. При раннем 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, но не были обнаружены при системном варианте ЮА. Малочисленность этих групп не позволяет сделать однозначные выводы. Однако эти 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 (табл.). Однако сопоставление результатов данного теста с возрастом дебюта заболевания показало, что независимо от пола пациентов, стажа заболевания и числа пораженных суставов у больных с дебютом ЮА в возраст

те младше 5 лет частота выявления АМЦВ была в два раза ниже (13%), чем у детей с более поздним началом болезни (28%).

При более детальном анализе была установлена 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. Все 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 четверых из пятерых 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 кратковременные 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 по сравнению с нормой) были высокие 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 распространенный характер артрита. В целом не удалось проследить каких-либо характерных клинических особенностей у детей с данным диагнозом, имевших АМЦВ.

Таблица

Распределение обследованных больных с ювенильным артритом по вариантам заболевания и доля больных с положительным результатом лабораторных тестов

Вариант ЮА		Количество больных с различными вариантами заболевания, их доля от общего числа, n=74	Количество больных с АНФ (+) и их доля в данной группе	Количество больных с АМЦВ (+) и их доля в данной группе	
Ювенильный ревматоидный артрит (АРА)	Системный вариант	4 (5%)	2 (50%)	0	
	Полиартикулярный вариант	Сero-негативный	12 (57%)	4 (19%)	
		Сero-позитивный	2 (3%)	2 (100%)	
	Пауци- (олиго-) артикулярный вариант	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%)	

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 слабоположительная динамика. У этого пациента не определялись НЛA-B27 и ревматоидный фактор, уровень антивиментиновых антител превышал норму в пять 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 этих детей позволило рассмотреть их в едином контексте.

Специфичность определения антител к модифицированному цитруллинированному виментину при ревматоидном артрите 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 сравнимо с частотой выявления этих антител у детей с ЮА.

ВЫВОДЫ

Определение АНФ и АМЦВ в диагностике ЮА находит все большее распространение, однако использование этих тестов в детской ревматологии ограничено их низкой специфичностью. Тем не менее сопоставление клинических и лабораторных данных при различных вариантах ЮА повышает качество диагностики данных заболеваний. Частота выявления АНФ значительно отличается при различных вариантах ЮА как по данным литературы, 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 пазуартикулярном артрите с поздним дебютом АМЦВ были обнаружены в основном 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-лабораторный консилдум, 2009, №1 (26), с. 69–74.
4. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed. 2002.
5. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Мовсяян 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-практическая ревматология, 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. Малиевский 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., Pyge C., Dunky A. Autoantibodies to tubated citrullinated vimentin in juvenile rheumatoid arthritis. Ann Rheumatic 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. трудов X Международного конгресса. – Казань, 2009, с. 360.