

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Лазарчик И.В.- к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части

*УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,
Минск, Беларусь, modkb@inbox.ru*

To study complement components of different variants of juvenile rheumatoid arthritis.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, complement.

Введение. По современным представлениям, поражение соединительной ткани (преимущественно суставов) при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) является следствием развивающихся иммунопатологических нарушений, в своей основе имеющих иммунокомплексный генез. Проблема иммунокомплексной патологии тесно переплетается с проблемой аутоиммунитета и, следовательно, напрямую связана с изменениями функционирования системы комплемента [1].

Комплемент является одной из филогенетически наиболее ранних и важных систем организма, знания о которой еще мало применяются в медицинской практике. Система комплемента – это многокомпонентная система, играющая важную роль в защитных реакциях, воспалении и повреждении тканей. Активация комплементарного каскада сопровождается выделением биогенных аминов, положительным лейкоцитарным хемотаксисом, высвобождением лизосомных ферментов, продукцией супероксидов и производных арахидоновой кислоты. Все вышесказанное дает основание заключить, что изучение системы комплемента имеет диагностическую значимость при аутоиммунных заболеваниях, классическим примером которых является ЮРА. Однако научные работы, посвященные комплексному изучению компонентов классического пути активации комплемента при ЮРА немногочисленны.

Цель – изучить роль системы комплемента при ювенильном ревматоидном артрите.

Задачи. Провести сравнительный анализ общей гемолитической активности комплемента (CH50) и активности компонентов (C1, C2, C3, C4, C5) классического пути активации в сыворотке крови (СК) и синовиальной жидкости (СЖ) у детей с ЮРА, полученные данные сопоставить с клиническими особенностями заболевания.

Материалы и методы исследований. Обследовано 99 детей (девочек - 57, мальчиков - 42), больных ЮРА, в возрасте от 2 до 15 лет, находившихся на стационарном лечении. Диагностику ЮРА и оценку активности процесса осуществляли на основании общепринятых международных критериев Американской коллегии ревматологов [3]. У 24

(24,2%) пациентов диагностирована системная форма болезни, 49 (49,5%) больных имели полиартритический вариант, преимущественно суставной формы (ПСФ), у 26 (26,3%) детей с ПСФ выявлен олигоартритический вариант ЮРА (18 пациентов имели дебют в раннем, 8 – в позднем детском возрасте). Иммуноглобулин М ревматоидный фактор (IgM-РФ) в сыворотке крови выявлен у 19 (19,2%) детей, из которых из которых 12 имели системный, 7 – полиартритический варианты болезни. Пациенты обследованы в момент обострения заболевания или его дебюта, а так же в неактивную фазу заболевания. При определении активности болезни руководствовались следующими показателями: утренняя скованность, гипертермия, синовит, величина альфа-2-глобулинов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), величина С-реактивного белка (СРБ) [3]. Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 39 детей – глюкокортикостероиды (преднизолон, мед-рол), 71 ребенок принимал метотрексат, 7 детей – азатиоприн, локальная внутрисуставная терапия кеналогом или дипроспаном проведена 74 больным, 2 пациентам выполнены сеансы плазмафереза, 10 – пульс-терапия.

Синовиальную жидкость получали при пункции коленных суставов по общепринятой методике с соблюдением правил асептики. Синовиальную жидкость и кровь для исследований забирали в один и тот же день. Для выявления РФ применяли методику латекс-теста с использованием набора реагентов фирмы «Hospitex Diagnostics» (Италия). СРБ определяли количественным методом, применяя набор реагентов фирмы «Human». Общую гемолитическую активность комплемента (СН50) и содержание эффекторных молекул (C1, C2, C3, C4, C5, *1010/мл) классического пути активации комплемента оценивали с помощью метода титрования по 50% гемолизу с использованием стандартных наборов реагентов и выражали в условных единицах. В качестве контроля использованы результаты изучения общей гемолитической активности комплемента (СН50) и компонентов (C1 - C5) в СК 30 здоровых детей. Математическая обработка данных проведена с использованием электронных таблиц EXCEL, 2007 и программного статистического обеспечения для медико-биологических исследований [2].

Результаты и их обсуждение. При сравнительном изучении количественной характеристики компонентов системы комплемента у больных ЮРА было обнаружено, что содержание белков системы комплемента в синовиальной жидкости значительно ниже, чем в сыворотке крови ($p < 0,001$ для всех изучаемых признаков). В частности, содержание C1 ($30,8 \pm 11,3$ у.е.) и C4 ($26,7 \pm 9,5$ у.е.) компонентов в СЖ было в среднем в 8 раз ниже, чем в СК ($263,1 \pm 12,6$ у.е. и $226,5 \pm 3,5$ у.е. соответственно), а у некоторых больных снижение содержания данных компонентов оказалось еще более значительным (до 11 раз для C1 и до 13 раз для C4). Среднее содержание C3 компонента в СЖ $25,2 \pm 7,6$ у.е) было в 5,1 раза ниже, чем в СК ($169,1 \pm 9,8$ у.е.); C5 компонента - в 7 раз; C2 компо-

нента - в 5 раз. Среднее значение общей гемолитической активности комплемента (CH50) в СЖ ($48,5 \pm 13,2$ у.е.) оказалось в 4,6 раза ниже, чем в СК ($221,4 \pm 13,5$ у.е.). У 4 больных при неоднократном и тщательном исследовании образцов СЖ вообще не удалось определить присутствие С3 компонента; “нулевой” уровень С4 компонента также обнаружен у 2 пациентов. В тоже время в СК двух девочек не был идентифицирован С5 компонент системы комплемента. Полученные данные указывают на повышенное потребление комплемента в суставной полости. Таким образом, синовиальная жидкость при ЮРА обладает выраженной антикомплемментарной активностью, которая в значительной степени связана с присутствием в ней циркулирующих иммунных комплексов, гамма-глобулина и криоиммуноглобулинов, активно связывающихся с белками системы комплемента.

У детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, в сравнении с группой здоровых лиц, в СК выявлено достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания С1, С2, С3, С4, С5 компонентов классического пути активации комплемента. На основании проведенного исследования можно заключить, что в сыворотке крови детей, больных ЮРА, имеет место повышение уровня компонентов классического пути активации комплемента. Средняя величина общей гемолитической активности комплемента в СК у больных была выше, чем в контрольной группе, однако достоверных различий между данными признаками выявлено не было ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ изучаемых показателей системы комплемента в СК и СЖ позволил выявить наличие положительной взаимосвязи для С5 компонента ($r = 0,690 \pm 0,119$, $p < 0,001$) и слабую корреляционную зависимость для С2 компонента ($r = 0,320 \pm 0,156$, $p < 0,05$) и С4 компонента ($r = 0,315 \pm 0,126$, $p < 0,05$). Компоненты С1 ($r = 0,124$), С3 ($r = 0,287$) и общая гемолитическая активность ($r = -0,208$) характеризовались отсутствием параллельного изменения их активности в СК и СЖ.

Изучение уровня CH50 и компонентов в СК, в зависимости от степени активности процесса, позволило сделать заключение об увеличении комплементарной активности сыворотки крови параллельно нарастанию активности. Максимальные значения изучаемых показателей в СК выявлены у больных с системной формой болезни и аллергосептическим вариантом ЮРА. В данной выборке пациентов уровень С1 достигал 601,5, С2 - 509,0, С3 - 498,0, С4 - 462,0, С5 - 303,0 и CH50 - 738,0 у.е. На наш взгляд, столь выраженная активация комплемента связана с клинико-морфологическими особенностями системной формы ЮРА, которая по своей сути представляет системный васкулит, сопровождающийся существенной активацией гуморального звена иммунитета.

С другой стороны, у ряда больных ЮРА ($n = 18$) при максимальной активности процесса обнаружено снижение в СК и СЖ уровня С5 компонента комплемента. По мере нормализации лабораторно-клинических показателей, отражающих активность процесса, мы наблюдали норма-

лизацию значений C5. Низкие значения C5 компонента указывают на его активное потребление в острую фазу болезни. Известно, что C5 играет ключевую роль в формировании мембраноатакующего комплекса. Анализ клинических особенностей ЮРА в данной выборке пациентов показал, что ревматоидный процесс у них характеризовался быстро прогрессирующим течением, суставной синдром был представлен полиартритом с преимущественно пролиферативными изменениями суставов с наличием эрозивно-деструктивных изменений.

С позиций иммунокомплексного генеза ЮРА диагностически ценным оказалось сопоставление величин изучаемых показателей системы комплемента с концентрацией ЦИК и иммуноглобулинов в СК и СЖ. Было обнаружено, что уровень ЦИК в СЖ тесно взаимосвязан со всеми компонентами системы комплемента синовиальной жидкости. Нижеприведенные коэффициенты корреляции наглядно демонстрируют данное положение: r (ЦИК - C1) = $0,552 \pm 0,134$, $p < 0,01$; r (ЦИК - C2) = $0,585 \pm 0,136$, $p < 0,01$; r (ЦИК - C3) = $0,435 \pm 0,147$, $p < 0,05$; r (ЦИК - C4) = $0,441 \pm 0,149$, $p < 0,05$; r (ЦИК - C5) = $0,462 \pm 0,151$, $p < 0,05$; r (ЦИК - CH50) = $0,496 \pm 0,142$, $p < 0,05$. Взаимосвязь иммуноглобулинов класса G в СЖ с компонентами системы комплемента также характеризовалась наличием прямой корреляционной зависимости средней силы: r (IgG - C1) = $0,622 \pm 0,126$, $p < 0,01$; r (IgG - C2) = $0,470 \pm 0,144$, $p < 0,05$; r (IgG - C3) = $0,435 \pm 0,148$, $p < 0,05$; r (IgG - C4) = $0,625 \pm 0,128$, $p < 0,05$; r (IgG - C5) = $0,515 \pm 0,125$, $p < 0,01$.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показывают высокую диагностическую значимость изучения компонентов классического пути активации комплемента в сыворотке крови и синовиальной жидкости у больных ювенильным ревматоидным артритом.

Выводы:

1. Величина изучаемых компонентов системы комплемента может использоваться как дополнительный лабораторный маркер активности, прогноза болезни, а также в качестве показателя эффективности проводимой терапии.
2. Обнаруженные тесные взаимосвязи между компонентами системы комплемента, ЦИК, IgG в СК и СЖ детей, больных ЮРА, значительно расширяют имеющиеся представления о комплементе, как системе диагностических признаков, использование которых на практике может оптимизировать лечебно-диагностический процесс.

Список литературы:

1. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2007. – 288 с.