

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**КАЙЛИНА АННА НИКОЛАЕВНА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ  
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТАХ У ДЕТЕЙ**

**Диссертация**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**14.01.08 – педиатрия**

**14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

**Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор Л.М. Огородова;  
доктор медицинских наук,  
профессор В.Д. Завадовская**

**ТОМСК - 2013**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Классификационные аспекты ювенильных артритов у детей	14
1.2. Эпидемиологические аспекты ювенильных артритов у детей	16
1.3. Современные представления о факторах риска ювенильных артритов	19
1.4. Современная концепция механизмов развития ювенильного идиопатического артрита	27
1.4.1. Исследование роли протеиназ, участвующих в суставной деструкции при ЮИА	35
1.4.2. Исследование роли протеиназ, участвующих в суставной деструкции при ЮИА	42
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Клинические группы	47
2.2. Терминология и критерии диагностики	49
2.3. Методы исследования	52
2.3.1. Клинико-anamнестический метод	55
2.3.2. Фармакотерапевтические режимы	60
2.3.3. Исследование периферической крови	60
2.3.4. Биохимическое исследование крови	60
2.3.5. Иммунологический анализ крови	60
2.3.6. Рентгенография суставов	61
2.3.7. Магнитно-резонансная-томография суставов	61
2.3.8. Специальные методы исследования	62

2.3.9. Статистическая обработка полученных результатов	65
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ	66
3. 1. Клиническая характеристика больных ЮИА	66
3.1.1. Клиническая характеристика больных ЮИА с олигоартритом	66
3.1.2. Клиническая характеристика больных ЮИА подгруппы полиартрита	71
3.1.3. Клиническая характеристика больных подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом	75
3.2. Клиническая характеристика больных реактивным артритом	78
3.3. Характеристика основных лабораторных параметров больных ЮИА и РеА	81
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ	86
4.1. Роль ММП-2, ММП-9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 при артритах у детей	86
4.1.1. Оценка уровня ММП-2 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в группах ЮИА и РеА	86
4.1.2. Оценка уровня ММП-9 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в группах ЮИА и РеА	91
4.1.3. Оценка уровня ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в исследуемых группах	97
4.1.4. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 с клинико-лабораторными показателями при ЮИА и РеА	103
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ И	107

РЕАКТИВНЫМ АРТРИТАМИ	
5.1. Результаты рентгенографии периферического и аксиального скелета у обследованных больных	107
5.2. Результаты МР-томографического обследования больных ЮИА и РеА	111
5.3. Взаимосвязь рентгенологических и МРТ симптомов с клиническими и лабораторными параметрами в исследуемых группах	138
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ	140
ВЫВОДЫ	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМЦВ - антитела к модифицированному цитруллинированному виментину  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИФА - иммуноферментный анализ  
КПС – крестцово-подвздошные сочленения  
ММП- матриксные металлопротеиназы  
МКБ X – международная классификация болезней десятого пересмотра  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
МТ-ММП – металлопротеиназа мембранного типа  
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства  
РА – ревматоидный артрит  
РеА - реактивный артрит  
РФ - ревматоидный фактор  
СОЭ - скорость оседания эритроцитов  
ТИМП - тканевый ингибитор металлопротеиназ  
ЮИА - ювенильный идиопатический артрит  
ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит  
ЮХА – ювенильный хронический артрит  
ЮСА – ювенильный спондилоартрит  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ACRpedi -American College of Rheumatology Pediatric  
BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  
CI - доверительный интервал  
DAS28 - Disease Activity Score  
EULAR - European League Against Rheumatism  
ILAR - International League of Associations for Rheumatology  
IL – интерлейкин

Ig – иммуноглобулин

OR - отношение шансов

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое многофакторное заболевание с иммуноагрессивным патогенезом, которое имеет прогрессирующее течение, с воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани и развитием широкого спектра внесуставных проявлений (Cassidy J.T., Petty R.E., 2010; Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2010) [1, 52]. Течение болезни, нередко прогрессирующее, оказывает значительное влияние на качество жизни больного ребенка, часто приводит к ранней инвалидизации, значительным социально-экономическим потерям для общества и семьи, несмотря на имеющийся широкий спектр современных генно-инженерных противоревматических препаратов (Семенова О.В., Салугина С.О., 2006) [35].

В течение последних лет продолжается неуклонный рост ревматических заболеваний, как у взрослых, так и у детей (Насонов Е. Л. с соавт., 2008; Кузьмина Н.Н. 2006; Баранов А.А., Алексеева Е.И., 2011; Малиевский В.А.; 2006) [6, 20, 21, 24, 31]. Распространенность ювенильных артритов у детей до 18 лет на территории Российской Федерации достигает 62,3, первичная заболеваемость - 16,2 на 100 000 (Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., 2011) [2]. В настоящее время ЮИА имеет лидирующие позиции в структуре ревматических заболеваний. На начальном этапе развития проявления различных типов артрита неспецифичны и создают значительные трудности в дифференциальной диагностике, оценке риска суставной деструкции и прогноза исхода заболевания. В результате «окно» терапевтических возможностей упускается для раннего проведения эффективной патогенетической терапии (Шахбазян Е.И., 2002) [37].

Согласно современным представлениям, ЮИА являются гетерогенной группой заболеваний детского возраста с различными иммуногенетическими

механизмами происхождения (Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., 2006; Restrepo R. et al, 2012) [21, 95]. Диагноз ЮИА устанавливается в случае развития артрита до 16-летнего возраста. Главной особенностью течения ювенильных артритов у детей является неспецифический характер клинических проявлений и формирование типичной клинической картины конкретной нозологической формы, по истечению многих лет, нередко уже во взрослом возрасте (Никишина И.П., 2009) [28].

В настоящее время продолжается поиск новых биологических маркеров ревматоидного артрита. Многие ученые сходятся во мнении, что непосредственное деструктивное действие на суставные ткани оказывают матриксные металлопротеиназы (ММП), вырабатываемые синовиоцитами, хондроцитами, фибробластами и остеокластами под воздействием цитокинов и факторов роста (Mohammed F.F. et al., 2003; Murphy G. et al., 2009,) [86, 88]. Формирование паннуса при ревматоидном артрите происходит при непосредственном участии ММП-2, ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ ТИМП-1 (Турна А.А., 2011; Рогова Л.Н., 2011) [32, 36]. Данные об активности и содержании этих ферментов в сыворотке крови, синовиальной жидкости и биоптатах суставных тканей, полученные преимущественно у взрослых больных ревматоидным артритом, остеоартрозом и псориатическим артритом, неоднозначны и противоречивы, поскольку исследования проводились без учета особенностей клинической картины и течения заболевания (Gianelli G. et al, 2004) [63].

Исследования, касающиеся сопоставления уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости с морфологическими изменениями суставных тканей по данным МРТ у детей с ювенильными артритами, представляют научный и практический интерес, однако в доступной литературе такие результаты отсутствуют. Актуальность выполненного исследования продиктована востребованностью научных

данных о биомаркерах ранней фазы ЮИА, имеющих важное значение для клинической медицины и для биофармации.

**Цель исследования:** установить клинико-морфологические особенности течения ювенильных артритов у детей и определить вклад системы матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) в развитие ремоделирования суставных тканей для разработки рекомендаций по оценке прогноза течения болезни и оптимизации терапевтической тактики.

**Задачи исследования:**

1. Установить клинико-лабораторные особенности ювенильных артритов в разных возрастных группах в зависимости от варианта артрита.
2. Представить морфологическую характеристику суставов по результатам рентгенологических исследований и магнитно-резонансной томографии у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита.
3. Оценить уровень ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита в зависимости от степени активности заболевания и в динамике лечения.
4. Изучить ассоциацию показателей ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости с клиническими и морфологическими признаками по данным магнитно-резонансной томографии суставов при ювенильных артритах у детей на фоне лечения.

**Научная новизна**

Впервые проведено исследование системы матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1) у детей, больных ювенильным артритом и сопоставление полученных результатов с морфологической картиной суставных структур по данным МРТ.

Получены новые данные о повышении уровня ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом

и реактивным артритом в сравнении со здоровыми детьми. Установлено, что повышение содержания ТИМП-1 в сыворотке крови больных является протективным фактором в отношении степени активности ювенильного артрита. Впервые показано, что снижение ММП-9 в сыворотке крови больных более, чем в два раза, на фоне проводимой базисной терапии может использоваться как чувствительный критерий эффективности лечения.

Систематизирована МРТ-картина морфологических изменений суставных структур при различных формах ювенильного артрита, а также в зависимости от стажа заболевания и активности воспалительного процесса в сопоставлении с реактивным артритом.

Впервые установлена и научно аргументирована связь уровня ММП-2 с наличием эрозивного процесса, установленного по данным МРТ, а также ассоциация низких показателей ТИМП-1 в сыворотке крови с развитием МРТ-картины пролиферации синовия в пораженных суставах. Впервые установлена и научно аргументирована связь уровня ММП-2 с наличием эрозивного процесса, установленного по данным МРТ, а также ассоциация низких показателей ТИМП-1 в сыворотке крови с развитием МРТ-картины пролиферации синовия в пораженных суставах.

Впервые показано, что при АМЦВ-позитивных олиго- и полиартрите содержание ММП-2, ММП-9 в сыворотке крови ассоциировано с более выраженной рентгенологической стадией патологического процесса.

### **Практическая значимость**

Полученные результаты можно использовать для оценки эффективности базисной терапии ЮИА (определение уровня ММП-9 в сыворотке крови в динамике наблюдения на фоне проводимой терапии).

При ревматоидном поражении глаз с ЮИА целесообразно определять ТИМП-1 в сыворотке крови при динамическом наблюдении.

При оценке МРТ-изображений следует учитывать количество синовиальной жидкости в полости сустава, толщину синовиальной оболочки,

а также характер ее контрастного усиления при любом варианте ювенильного артрита. Проведение МРТ в динамике позволяет определить необходимость своевременной коррекции проводимой терапии.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. При ювенильном артрите отмечается высокий уровень ММП-2, ММП-9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Снижение уровня ММП-9 в сыворотке крови у больных ЮИА в динамике наблюдения через 6 месяцев является критерием эффективности базисной терапии и сопровождается уменьшением проявлений артрита по данным МРТ. Низкий уровень ТИМП-1 в сыворотке крови ассоциирован с поражением глаз при ЮИА.

2. Магнитно-резонансная томография расширяет возможности установления морфологических изменений суставных структур при всех формах ювенильных артритов, особенно на ранних этапах развития заболевания. Комплексное использование магнитно-резонансного и лабораторных методов исследования (оценка системы матриксных металлопротеиназ - ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) способствует раннему выявлению деструктивных форм артрита и позволяет персонифицировать терапевтический подход у пациентов с ювенильными артритами.

#### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII и IX межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых – педиатров «Здоровье детей – наше будущее» (г. Томск, 2011 г., 2013 г), на II съезде врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике», на проблемной комиссии по педиатрии, на совещаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (г. Томск, 2012 г., 2013 г.).

## **Внедрение полученных результатов**

Полученные результаты применяются в работе Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (ОГБУЗ «Областная детская больница», г. Томск), отделения рентгенологии и детского отделения клиник ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии для студентов педиатрического и лечебного факультетов, а также на кафедре общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 статьи изданы в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

## **Личное участие автора**

Весь клинический материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован и описан автором.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, иллюстрирована 24 рисунками и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 121 источник литературы, из которых 37 отечественных и 84 зарубежных публикации.

## **ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ЮИА является одной из наиболее актуальных проблем мировой педиатрической ревматологии. Хронические воспалительные заболевания суставов характеризуются воспалением синовиальной оболочки, деструкцией хрящевой и костной ткани [1, 6]. Течение болезни нередко прогрессирующее, оказывает значительное влияние на качество жизни больного ребенка, часто приводит к ранней инвалидизации, значительным социально-экономическим потерям для общества и семьи [35]. До конца XX века прогноз ЮИА оставался мало предсказуемым, до 40% детей становились инвалидами, а системные, тяжелые формы заболевания иногда заканчивались летальным исходом [17].

Согласно современным представлениям, ЮИА являются гетерогенной группой заболеваний детского возраста, имеющих различный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение [20]. Диагноз ЮИА устанавливается в случае развития артрита до 16-летнего возраста. Главной особенностью течения ювенильных артритов у детей является неспецифический характер клинических проявлений и формирование типичной клинической картины конкретной нозологической формы, по истечению многих лет, нередко уже во взрослом возрасте [28]. Трудности терминологии, классификации, этиопатогенеза, неоднозначная эволюция заболевания, высокая стоимость обследования и лечения, отсутствие единых диагностических критериев – все это сопровождает проблему ЮИА до настоящего времени и приводит к тому, что в условиях реальной клинической практики своевременную диагностику и адекватное своевременное лечение получают далеко не все пациенты.

В этой связи в последние годы интенсивно проводятся исследования

по изучению клинико-лабораторных и лучевых (инструментальных) характеристик артритов у детей.

Большое внимание уделяется поиску новых биологических маркеров, позволяющих оценивать активность, прогнозировать течение заболевания, определять эффективность проводимой терапии.

### **1.1. Классификационные аспекты ювенильных артритов у детей**

Первые научные публикации и описания артритов у детей появились в конце XIX столетия. В 1891 году Diamantberger M.S. опубликовал сообщения о 38 случаях артрита у детей [25]. Хотя, первое описание случая тяжелого полиартрита у 28-летней женщины, страдающей заболеванием с детства, было представлено M.V. Cornil в 1846г. Несколькими годами позже, G.F. Still (1897г) описал 22 пациента, с признаками острого и хронического артрита и охарактеризовал различные варианты его начала [34].

Вариабельность клинических проявлений болезни в детском возрасте, а также их существенное отличие от симптоматики у взрослых больных дали основание американским ученым J.A. Coss и R.M.Boots в 1946г. объединить все случаи хронических артритов у детей под названием «ювенильный ревматоидный артрит» (ЮРА), тем самым отделив его от ревматоидного артрита (РА). Исследование пациентов с ЮРА позволило выделить особую форму заболевания, когда в процесс воспаления вовлекались структуры глаза. Еще в 1910г. шведский офтальмолог J.Ohm обратил внимание на сочетанное поражение суставов и глаз у некоторых детей, что практически не встречалось у взрослых. При описании подобных случаев нередко используют термин «болезнь Стилла», хотя G.F. Still никогда не упоминал о поражении глаз у детей с артритом [34]. Первые классификационные критерии ЮРА были предложены Brewer E.J., Bass J.C., Cassidy J.T. в 1972 году [25]. Термин «ЮРА» активно использовался в 50-80-е годы и рассматривался как самостоятельная нозологическая форма неизвестной

этиологии со сложными аутоиммунными процессами патогенеза, начинающиеся до 16-летнего возраста и характеризующаяся хроническим воспалительным поражением суставов, преимущественно прогрессирующего течения. Обязательным условием было исключение других заболеваний, таких как реактивный или называемый ранее инфекционно-аллергический артрит, ювенильный псориатический артрит, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит и другие нозологии [21].

В нашей стране с 1979 года используются Восточно – Европейские диагностические критерии ЮРА, предложенные Долгополовой А.В., Бисяриной В.П., Алексеевым Л.С. Однако, по мнению отдельных авторов данные критерии на ранней стадии болезни являются низкоинформативными [25, 34]. В США Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1977г были приняты Северо – Американские диагностические критерии ЮРА, которые неспецифичны для различных видов ювенильных артритов и ведут к постановке диагноза практически любому пациенту с артритом [21]. Педиатрическим субкомитетом Европейской противоревматической лигой (EULAR) в 80-е годы был предложен термин «ювенильный хронический артрит» (ЮХА) и критерии его диагностики. Этот термин стал широко применяться и на территории России в тех случаях, когда клиническая картина не вполне соответствовала представлениям о ЮРА, и не было возможности точно верифицировать диагноз, особенно на начальном этапе. В классификационных критериях ЮРА и ЮХА предусмотрено выделение таких вариантов течения болезни в первые 6 месяцев, как системный вариант, полиартрит и олигоартрит. Наиболее существенным различием между представленными вариантами классификаций является включение спондилоартропатий в группу ювенильных хронических артритов. Кроме того, в соответствии с критериями диагностики ЮРА минимальная длительность заболевания составляет 6 недель, с критериями диагностики ЮХА – 3 месяца [21, 25, 34,

69]. Разнообразие различных видов ювенильных артритов в МКБ X, трудно отличимых друг от друга, так как их признаки не конкретизированы, не позволяет с уверенностью диагностировать какое-либо определенное суставное заболевание (например, M 08.0: ювенильный рематоидный артрит РФ- и M08.3: хронический ювенильный полиартрит РФ-). По мере развития педиатрической ревматологии классификационные критерии ювенильных артритов неоднократно пересматривались [21].

Применение различных классификаций в разных странах препятствовало сравнению результатов исследований. В 1994г. под эгидой ВОЗ и Международной ассоциации ревматологов (ILAR) постоянным комитетом по разработке классификационных аспектов ювенильных артритов было предложено называть все хронические воспалительные заболевания суставов у детей ювенильными идиопатическими артритами (ЮИА) и были предложены их классификационные критерии. Критерии были модифицированы педиатрическим субкомитетом ILAR в 1997г. г.Дурбан (Южная Африка), а в дальнейшем уточнены и отредактированы в 2001г. на конгрессе в г. Эдмонтон. Введение единого термина ЮИА значительно упростило диагностику, однако привело к объединению по сути различных заболеваний, таких как ювенильный псориатический артрит и группу недифференцированных артритов, которая вычленилась по причине большого числа строгих критериев исключения [21, 25, 34]. В классификационных критериях ЮИА (ILAR, 2001) для преспондилитических стадий ювенильного спондилоартрита (ЮСА) предусмотрена рубрика «артрит, ассоциированный с энтезитом» [92, 100, 102].

## **1.2. Эпидемиологические аспекты ювенильных артритов у детей**

Примерно один ребенок из 1000 во всем мире имеет ЮИА, однако, заболеваемость и распространенность варьирует в широких пределах. Показатели распространенности в диапазоне от 0,87 до 220 на 100 000 были

зарегистрированы в различных популяционных исследованиях [74]. Заболеваемость ЮИА варьирует по данным разных авторов от 2 до 20 случаев на 100 000 детского населения [91, 95].

По данным ряда исследований распространенность ЮИА выше в северных странах в сравнении с южными, чем ближе к экватору, тем меньше детей страдают данным заболеванием. Дети стран Европы чаще страдают этой патологией, чем дети Африки, Азии, Восточной Индии. Также отмечена разница эпидемиологических показателей в зависимости от этнической принадлежности. Среди эпидемиологических данных зарубежных исследований самая высокая распространенность ювенильных артритов отмечена в Австралии (1996г) - 400 на 100 000 и Норвегии (1998г) – 148 на 100 000, самая низкая - в Японии (1997) – 0,83 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Показатели заболеваемости ЮИА выше в Германии в сравнении с США 35 и 11,7 случаев на 100 000 в год [45].

Распространенность ЮА у детей до 18 лет на территории Российской Федерации достигает 62,3, первичная заболеваемость - 16,2 на 100 000, в том числе у подростков соответствующие показатели составляют 116,4 и 28,3, а у детей до 14 лет – 45,8 и 12,6 [2, 3, 7, 8]. В течение последних 10 лет распространенность ЮА возросла на 9,8% с 2000г по 2009, что отражено в табл. 1.

По данным МЗ России заболеваемость ЮА (от 0-14 лет) за период 2010-2011гг на территории Российской Федерации увеличилась на 12,6%, тогда как на территории Сибирского Федерального округа и Томской области остается прежней (табл.2).

С 2001 по 2010гг произошел значительный рост распространенности реактивных артропатий (РеА) – на 32% [5, 19]. За период с 2010 по 2011гг заболеваемость РеА на территории РФ снизилась на 6%, в Сибирском Федеральном округе возросла на 20%, а в Томской области на 60% (табл.3).

Таблица 1

Динамика распространенности ювенильных артритов (ЮА) и реактивных артропатий (РеА) у детей в возрасте 0-14 лет за 2000-2001 –2009-2010гг [5, 19]

Нозологии	Абсолютные числа		На 100 000 детского населения		Абсолютные числа		На 100 000 детского населения	
	2000г	2001г	2000г	2001г	2009г	2010г	2009г	2010г
РеА	18048	18983	69,9	75,1	19607	21033	93,0	99,0
ЮА	11523	11469	44,6	45,4	10464	10337	49,0	48,0

Таблица 2

Заболеваемость детского населения (0-14 лет) ЮА по данным МЗ Российской Федерации за 2010-2011гг.

Субъекты федерации	Абсолютные числа		На 100 000 детского населения	
	2010г	2011г	2010г	2011г
Российская Федерация	2723	3087	12,6	14,2
Сибирский Федеральный округ	369	372	11,5	11,6
Томская область	21	21	12,9	12,6

В Российской Федерации эпидемиологические исследования распространенности и заболеваемости в соответствии с современной классификацией ЮИА проведены только на территории республики Башкортостана В.А. Малиевским в 2006г. Установлено, что распространенность ЮИА на данной территории составила 83,3 на 100 000, а первичная заболеваемость 12,3 на 100 000 детского населения [24].

Таблица 3

Заболеваемость детского населения (0-14 лет) реактивными артропатиями по данным МЗ Российской Федерации за 2010-2011 гг.

Субъекты федерации	Абсолютные числа		На 100 000 детского населения	
	2010	2011	2010	2011
Российская Федерация	10144	9687	47,0	44,5
Сибирский Федеральный округ	1167	1404	36,3	43,7
Томская область	22	36	13,5	21,6

Следует отметить, что смертность при ЮА достигает 0,5% в США и 1% в Европейских странах [2, 3, 8]. По данным литературы большинство летальных исходов связано в Европе с развитием амилоидоза, а в Северной Америке с инфекционными осложнениями у больных с системными формами ЮА на фоне длительной глюкокортикостероидной терапии [2].

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности ювенильных артритов, и росте заболеваемости в отдельных регионах, что демонстрирует актуальность проблемы ранней диагностики данной патологии.

### **1.3. Современные представления о факторах риска ювенильных артритов**

ЮИА многофакторное заболевание, которое возникает у генетически предрасположенных людей под воздействием

внешнесредовых факторов. В настоящее время поддерживается концепция предрасполагающих и инициирующих (триггерных) факторов, лежащих в основе аутоиммунного процесса при ЮИА.

### **Предрасполагающие факторы**

#### **➤ Генетические факторы**

Распространенность РА у родственников I степени родства, превышает популяционную в 4,3-7 раз [9]. Монозиготные близнецы чаще страдают РА по сравнению с дизиготными [9]. Среди родственников больного РА пробанда наблюдается повышенная частота развития аутоиммунных заболеваний вообще [9]. Риск развития РА увеличивается в 5,8 раза при носительстве аллелей HLA-DR4 главного комплекса гистосовместимости, расположенного на коротком плече 6 хромосомы [115]. 80-90% взрослых больных РА являются носителями различных аллелей генов HLA-DR4, HLA-DR1, HLA-DR6: DRB1\*0101 (DR1), DRB1\*0401 (DR4/Dw4), DRB1\*0404 (DR4/Dw14), DRB1\*0405 (DR4/Dw15) и DRB 1\*1402 (DR6/Dw16) [113]. При отсутствии разделенного эпитопа у гомозиготных близнецов наблюдается низкая конкордантность (5%) в отношении развития ревматоидного артрита. Гетерозиготность по разделенному эпитопу ассоциируется с промежуточной конкордантностью (13%), а гомозиготность - с высокой конкордантностью (27%). Конкордантность у гомозиготных близнецов, не имеющих разделенного эпитопа, близка к таковой у дизиготных близнецов [4]. Полагают, что разделенный эпитоп участвует в селективном связывании артритогенных пептидов для представления Т- лимфоцитам CD4+ в синовиальных тканях и/или в отдалении от самого сустава.

Установлена ассоциация для HLA I класса - HLA-B27 с развитием спондилоартрита как у детей, так и у взрослых [74].

➤ **Половой диморфизм** (преобладающее поражение болезнью одного из полов).

Показано, что среди больных ЮИА девочки болеют в 1,5-2 раза чаще [116], а

среди взрослых больных РА женщины болеют в 2-3 раза чаще мужчин [74, 115]. Эти различия объяснимы с точки зрения эндокринной регуляции иммунного ответа: андрогены являются иммунодепрессантами, а эстрогены усиливают иммунный ответ; андрогены усиливают элиминацию иммунных комплексов посредством фагоцитоза макрофагами, а эстрогены замедляют.

#### ➤ **Иницирующие факторы**

Несмотря на интенсивные исследования, конкретные артритогенные субстанции, связывающиеся с разделенным эпитопом и представляемые Т-клеткам, и таким образом вовлеченные в инициацию или поддержание патологического процесса при РА и ЮИА до настоящего времени не найдены. Согласно современным воззрениям, они могут быть как экзогенными, так и эндогенными [57].

#### ➤ **Эндогенные факторы**

Предполагается участие коллагена II типа [67], а также протеинов p68 и p205 синовиальной жидкости больных РА [94, 121], способных индуцировать артрит у грызунов. Однако Т-клеточный ответ на эти антигены встречается и у здоровых индивидуумов [112]. Особый интерес представляет гликопротеин человеческого хряща массой 39 kDa (НС gp39, или YLK-40) (рис. 1), который отсутствует в хряще новорожденных и здоровых взрослых, но обнаруживается в хряще, кроющем слое синовиальной оболочки и синовиальной жидкости больных РА [41, 64, 67, 107].

Выявлено, что комплексы НС gp39 эпитопа с DR/1\*0401 эпитопом HLA-DR4 локуса (одним из вариантов разделенного эпитопа) на антигенпрезентирующих клетках воспаленной синовиальной оболочки больных РА предпочтительно распознаются Т-лимфоцитами периферической крови больных РА в процессе антигенной презентации. Это указывает на участие НС gp39 в локальной инициации аутореактивного Т-клеточного ответа у предрасположенных лиц - носителей разделенного эпитопа [98, 121].

НС gp39 в полном Freund's адьюванте может индуцировать

адьювантный артрит у BALB/смышей, в то время как его предварительное интраназальное применение способствует формированию иммунологической толерантности к нему и предотвращает развитие артрита [72]. В сыворотке крови HC gp39 обнаруживается и у здоровых людей, но у больных РА его уровень значительно выше и коррелирует с таковым в синовиальной жидкости, что позволяет предположить именно суставное происхождение сывороточного HC gp39 [75]. Обнаружены корреляции содержания HC gp39 в сыворотке крови со степенью активности РА, СОЭ, концентрацией С-реактивного белка и IgM ревматоидного фактора [41, 112], а в синовиальной жидкости - со степенью суставной деструкции и активности болезни [112].

Синтез и секреция HC gp39 происходит в хондроцитах, макрофагоподобных синовиоцитах, а также в макрофагах в ходе их дифференцировки из моноцитов (CD16+) (транскрипция HCgp39 нарастает от 0 до 288 и 182 под воздействием ГМ-КСФ и М-КСФ соответственно) [68, 107] и в малых количествах - в нейтрофилах [112]. В культуре хондроцитов IL-1 не стимулирует синтез HC gp39, но и не подавляет, в отличие от множества других структурных компонентов хряща. Фактор роста опухоли- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , напротив, значительно снижает секрецию HC gp39 [67].

Точная физиологическая функция HC gp39 неясна, однако показано, что он функционирует как лектин, связывающий с высокой степенью специфичности олигомеры хитина (полимера N-ацетилглюкозамина), и потому названный хи-лектин [67]. В человеческом организме единственной молекулой, в состав которой входит N-ацетилглюкозамин, является гиалуронан (гиалуроновая кислота). Обнаружено, что короткие хито-олигосахариды (олигомеры N-ацетилглюкозамина) используются как праймеры для синтеза гиалуронана и сохраняются на редуцированных концах вновь образованных гликанов в позвонках [61].

Гиалуронан (гиалуроновая кислота) - глюкозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц N-ацетилглюкозамина и D-

глюкуроновой кислоты (рис. 1), является структурным компонентом внеклеточного матрикса рыхлой неоформленной соединительной ткани, синовиальной оболочки, хряща, кожи, костей, синовиальной жидкости и стекловидного тела.

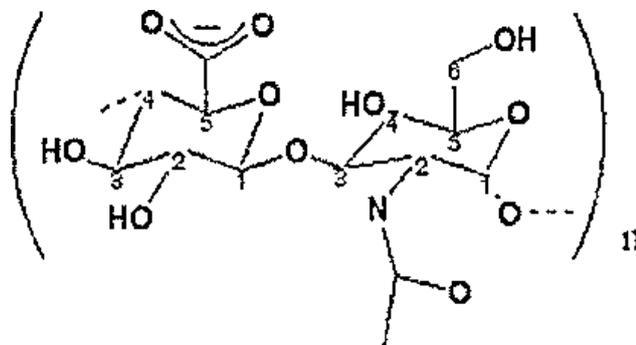


Рис. 1. Мономер гиалуроновой кислоты [99]

Гиалуронан играет важную роль в процессах клеточной пролиферации и ремоделирования тканей и вовлечена в острые и хронические воспалительные процессы. Экспрессия НС gp39 *in vivo* сопряжена со сходными событиями, что предполагает связь его функции с функцией гиалуронана - посредством восприятия присутствия вновь синтезированных цепей гиалуронана, которые продолжают сохранять хито-олигосахариды, он может участвовать в специфических сигнальных процессах мониторинга внеклеточного окружения и реагировать на изменения в нем [61].

В последнее время стало известно, что НС gp39 не является хондроспецифичным: его повышенный уровень наблюдается не только при артритах, а также при атеросклерозе, алкогольном циррозе, раке груди и диабете [107].

По другим представлениям, основными артритогенными субстанциями являются посттрансляционно модифицированные цитруллин-содержащие протеины собственных антигенов человека, являющиеся специфической мишенью для аутоиммунного IgG-антительного ответа [47, 71]. Обнаружение

антител к циклическим цитруллиннированным пептидам (anti-CCPантитела) признано высоко специфичным для ЮИА и РА [46, 121].

➤ **Экзогенные факторы**

На сегодняшний день четкая связь с инфекцией доказана для таких аутоиммунных заболеваний как ревматизм ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А) и узелковый периартериит (вирус гепатита В). Постоянно обсуждается роль инфекционных агентов и в развитии РА и ЮИА у генетически предрасположенных больных [52, 74, 121].

➤ **Вирусы**

Предполагаются следующие основные механизмы, по которым вирусы запускают патологические аутоиммунные реакции:

1. Модификация антигенов (АГ) человеческих тканей, приобретающих чужеродные свойства и становящихся объектом аутоиммунных реакций, вследствие:
  - 1.1. изменения мембранных АГ собственных клеток человека под воздействием ферментной атаки вируса;
  - 1.2. экспрессии «неоантигенов» на мембране клеток человека, после встраивания нуклеиновых кислот вируса в геном хозяина;
  - 1.3. фиксации АГ клеток человека на вирусной частице после покидания ею клетки.
2. Перекрестные реакции (или антигенная мимикрия), направленные против инфекта, имеющего структурное сходство с собственными АГ, также повреждающимися в ходе иммунных реакций.
3. Олиго-поликлональная активация лимфоцитов:
  - 3.1. В-клеточная активация- приводит к накоплению АГ-специфичных клонов В- лимфоцитов, которые после завершения пролиферации переходят к дифференцировке в плазмоциты, секретирующие антитела заданной специфичности, например, ревматоидный фактор (РФ) - аутоантитела классов IgG, М, А к Fc-фрагменту IgG. Происходит при

непосредственной персистенции вируса внутри В-лимфоцитов.

3.2. Т-клеточная активация - приводит к появлению АГ-специфичных Т- лимфоцитов. Происходит при взаимодействии суперантигенов вирусов (а также бактерий и микоплазм) с проникающими из тимуса запрещенными аутореактивными Т-клонами с двойной серонегативностью (не экспрессирующих ни CD4 ни CD8 АГ), в ходе которого приводит активация и пролиферация  $\gamma$ - и  $\theta$ - цепей Т-клеточных рецепторов, перекрестно реагирующих с синовиоцитами.

В настоящее время известно около 20 артротропных вирусов, в основной своей массе индуцирующих острые артриты, клинические проявления которых ограничиваются преимущественно артралгиями [22]. Наиболее активно изучается вирус Эпштейна-Барра, самый мощный поликлональный В- клеточный активатор, персистирующий в В-лимфоцитах больных РА чаще, чем у здоровых доноров. У 80% больных РА выявляются повышенные титры антител к этому возбудителю [23, 52, 74, 121], а gp110 вируса имеет аминокислотную последовательность гомологичную разделенному эпитопу молекул HLA-D больных РА [4]. Обсуждается роль и других представителей семейства герпес вирусов (вируса цитомегалии и просто герпеса), а также Коксаки вирусов, вируса краснухи и аденовирусов, персистирующих в организме больных РА и ЮИА, и ретровирусов, содержащих суперантигены, способные активировать запрещенные Т-клеточные клоны с двойной серонегативностью [31, 121].

#### ➤ **Бактериальные антигены**

Предполагается, что бактериальная инфекция запускает патологический процесс по механизмам, аналогичным вирусным:

1. Модификация АГ тканей человека путем включения в них различных метаболитов бактерий. Так, Д-аминокислоты и некоторые гомологи аминокислот, например, ацетидин и пипеколовая кислота - гомологи пролина, могут включаются в синтез коллагена с образованием

аномального продукта, чужеродного для иммунной системы человека.

2. Перекрестные реакции.

3. Олигоклональная Т-клеточная активация.

Из бактериальных агентов на первом месте стоят микобактерии, несущие суперантигены, индуцирующие пролиферацию  $\gamma$ - и  $\theta$ - цепей Т-клеточных рецепторов Т-лимфоцитов с двойной серонегативностью, перекрестно реагируют с синовиоцитами, и экспрессируют стрессорные белки, обладающие артритогенной активностью у лабораторных животных: например, 65 kDa протеин теплового шока (hsp 65), повышенные титры антител к которому обнаруживаются у больных РА [50].

Другим возможным бактериальным этиологическим фактором РА и ЮРА *Proteus mirabilis* является, повышенный уровень антител к которому обнаруживается у пациентов с РА [56, 57, 79]. Кроме того, уреазы протей содержит последовательность IRRET перекрестно реагирующую с LRREI последовательностью  $\alpha_2$ -цепи коллагена XI типа, компонента гиалинового хряща мелких суставов кистей и стоп, что может играть роль в эрозировании этих хрящей [118].

Интересно, что последовательность DQRRAA *Pseudomonas aeruginosa* и последовательность EQKRAA *E.coli* идентичны последовательности EQRRAA разделенного эпитопа молекул HLA-II класса, но повышения титра антител к этим возбудителям у больных РА не было выявлено [52].

### **Другие этиологические факторы**

Немалая роль в качестве провоцирующего фактора отводится травме, причем не только физической, которая, являясь непосредственным источником локального воспаления в суставе, обуславливает дальнейшее развитие патологического процесса в элементах опорно-двигательного аппарата, но и психологической при стрессе, что наиболее часто встречается в неблагополучных семьях [4].

Таким образом, конкретная причина или совокупность причин

возникновения ЮИА до настоящего времени не установлены: число этих факторов достаточно велико, что оправдывает отнесение данного заболевания к группе мультифакториальных, а бесспорное участие иммуногенетических механизмов позволяет относить его к болезням с наследственной предрасположенностью или полигенно наследуемым заболеваниям [3, 52].

#### **1.4. Современная концепция механизмов развития ювенильного идиопатического артрита**

Развитие и прогрессирование ЮИА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов, приводящих к срыву нормальных иммуно-регуляторных механизмов, направленных на ограничение патологической активации иммунной системы на патогенные стимулы, что приводит к трансформации физиологической защитной острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой ЮИА [27].

Предполагается, что патологический процесс при ЮИА запускается артритогенными агентами, которые, взаимодействуя с разделенным эпитопом гетеродимерных молекул клеточной поверхности макрофагов, дендритных клеток и В-клеток, являются мощными активаторами CD4+ Т-клеток в процессе антигенной презентации *in situ* и/или в отдалении от самого сустава [4, 71,115].

Если в роли антигенпрезентирующей клетки выступают макрофаги или макрофагоподобные синовиоциты, то после взаимодействия с CD4+ клетками, последние дифференцируются в Т-хелперы 1 типа (Th-1, Т-клетки воспаления), которые начинают синтезировать *de-novo* поверхностный TNF- $\alpha$ , связывающийся с рецептором к TNF- $\alpha$  на макрофагах, и интерферон- $\gamma$ , проникающий в виде микровезикул в макрофаги в месте контакта с Т-клетками [3, 52, 21].

Это активирует сами макрофаги и приводит к усилению экспрессии ими молекул HLA-II класса и активации синтеза TNF- $\alpha$ , который запускает протеиназный каскад и привлекает дополнительные CD4+ клетки в синовию. Под воздействием клеточных медиаторов, выделяемых активированными Th-1, в синовию привлекаются новые макрофаги: IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) индуцируют дифференцировку макрофагов в костном мозге, TNF- $\alpha$  (лимфотоксин) и макрофагальный хемотаксический фактор (МХФ) привлекают макрофаги из кровяного русла в патологический очаг. IL-2, выделяемый Th-1, способствует пролиферации и дифференцировке CD8+ лимфоцитов (цитотоксические Т-лимфоциты, Т-киллеры), присутствующих в синовию в небольшом количестве, в соотношении с CD4+ клетками от 1:4 до 1:14 [52,121].

Если антигенпрезентирующая клетка представлена В-клеткой, CD4+ лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 2 типа (Th-2, хелперные Т-клетки) и начинают синтезировать IL-4 и лиганд-CD40 (CD40L), относящийся к семейству TNF-цитокинов, связывающийся с поверхностной молекулой CD40 В-клеток - аналогом рецептора TNF- $\alpha$  на макрофагах. IL-4 и CD40L запускают клональную экспансию В-клеток - накопление антигенспецифического клона, который после завершения пролиферации переходит к дифференцировке в плазмоциты, секретирующие антитела заданной специфичности, например, ревматоидный фактор (РФ) - аутоантитела классов IgG, M, A против Fc- фрагмента IgG [3, 23, 31, 52]. Избыток аутоантител приводит к прямому повреждению собственных структур организма путем антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, либо через образование циркулирующих иммунных комплексов, способных связываться с заряженными молекулами клеток- мишеней и индуцировать фагоцитарный ответ, клеточную цитотоксичность и высвобождение протеолитических ферментов.

В ходе антигенной презентации дендритными клетками,

присутствующими в небольших количествах в местах скопления CD4+ лимфоцитов, могут образовываться как Th-1, так Th-2 клетки [23, 52].

При ЮИА имеет место дифференциация CD4+ клеток по обоим путям, но считается преобладающим Th-1 тип иммунного ответа [54, 115], характеризующийся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего, TNF- $\alpha$ , которому принадлежит центральная роль в патогенезе заболевания [3, 23, 31].

Данное утверждение было подтверждено сначала в эксперименте на трансгенных мышях, подвергшихся инокуляции гена TNF-  $\alpha$ . В возрасте 4 недель у этих мышей развивался артрит, напоминающий РА, предотвращаемый введением моноклональных антител к TNF-  $\alpha$ . Позже было выяснено, что моноклональные антитела к TNF-  $\alpha$  подавляют развитие экспериментального коллагенового артрита у мышей и крыс, а также вызывают выраженное клиническое улучшение у больных с РА и ЮИА [58, 80, 83, 96, 116 ].

Показано, что TNF-  $\alpha$  активно синтезируются клетками синовия при ревматоидном воспалении. Его основным источником являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, особенно палисадообразно расположенные, обнаруживаемые в избыточном количестве на стыке между паннусом и суставным хрящом - в зоне, с которой начинается деструкция сустава [23, 31].

Синовит-индуцирующее действие TNF-  $\alpha$  связывают, прежде всего, с его способностью усиливать экспрессию как молекул адгезии (селектины, интегрины, молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), молекулы 1 и 2 межклеточной адгезии (ICAM-1 и ICAM-2) и др.) на мембранах эндотелиальных клеток сосудов синовиальной оболочки, так и их лейкоцитарных лигандов. Также TNF-  $\alpha$  индуцирует синтез хемотаксических факторов (ИЛ-8, моноцитарный активирующий фактор) на клетках синовиальной оболочки, что является важным фактором привлечения и

сохранения лимфоцитов и клеток линии моноцитов-макрофагов [115].

Воздействуя на тучные клетки, TNF-  $\alpha$  способствует выделению ими факторов роста фибробластов, стимулирующих пролиферацию фибробласто-подобных синовиоцитов, высвобождение коллагеназ и привлечение эндотелиальных клеток [39].

Вследствие инфильтрации рекрутированными из крови лейкоцитами (преимущественно CD4<sup>+</sup> лимфоцитами, и в меньшей степени моноцитами-макрофагами, В-лимфоцитами, NK-клетками и нейтрофилами), которые также накапливаются в синовиальной жидкости (с выраженным преобладанием нейтрофилов), а также пролиферации и гипертрофии фибробласто-подобных синовиоцитов, происходит утолщение кроющего слоя синовиальной оболочки и образование ворсин [23].

В межклеточном веществе синовиальной оболочки развиваются изменения, соответствующие мукоидному набуханию: происходит накопление и перераспределение гликозаминогликанов за счет увеличения содержания, прежде всего, гидрофильных молекул гиалуронана (рис. 2) различной длины, накопление которых способствует повышению тканевой и сосудистой проницаемости [99].

Высокомолекулярные полисахариды гиалуронана обычно заполняют межклеточные пространства, способствуют гидратации тканей, препятствуют ангиогенезу [70] и обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами [99]. Фрагменты гиалуронана массой около 20-kDa (приблизительно 50 дисахаридных единиц) стимулируют синтез провоспалительных цитокинов [114]. Фрагменты 6-20-kDa являются возможными активаторами дендритных клеток, выполняющих антиген-представляющую функцию [105, 104].

Ревматоидный синовит сопровождается накоплением малых фрагментов гиалуронана, обладающих ангиогенными, провоспалительными и иммуностимулирующими свойствами и приводящим к увеличению

сосудистой и тканевой проницаемости, отеку и инфильтрации синовиальной оболочки и разжижением синовиальной жидкости со снижением ее амортизационных свойств [99].

Дальнейшее прогрессирование патологического процесса приводит к развитию фибриноидного набухания, в основе которого лежит необратимая деструкция основного вещества и волокон соединительной ткани, резкое повышение сосудистой проницаемости и образование фибриноида - сложного вещества, в состав которого входят белки и полисахариды распадающихся коллагеновых волокон, основного вещества, плазмы крови, а также клеточные нуклеопротеиды. При этом стираются границы между кроющей синовиальной мембраной и субсиновиальным слоем; при ювенильном артрите несколько реже, чем у взрослых формируются ревматоидные узелки: очаги фибриноидного некроза, окруженные валом лимфоцитов, гистиоцитов и гигантских клеток рассасывания, образующих частокол; происходит отторжение некоторых синовиальных ворсин, подвергшихся фибриноидному некрозу, в полость сустава и формирование из них плотных слепков - так называемых «рисовых телец», обнаруживаемых в виде зернистого осадка в синовиальной жидкости. Обрывки клеточных мембран, фибриновых нитей, коллагеновых волокон формируют аморфный осадок в синовиальной жидкости. На поверхности синовиальной мембраны откладывается фибриноид, придающий ей тусклый вид. Лейкоциты, перегруженные фагоцитированным разрушенным материалом, при световой микроскопии синовиальной жидкости приобретают вид рагоцитов - зеленоватых клеток, с виноградо-подобными включениями (rhagos- греч. гроздь винограда), содержащими липиды, белок, РФ, иммунные комплексы и комплемент [23].

Параллельно начинается пролиферация молодых мезенхимальных элементов и новообразование микрососудов в субсиновиальном слое - образуется молодая, богатая клетками и тонкостенными сосудами

грануляционная соединительная ткань. Среди клеток этой ткани преобладают макрофагоподобные и фибробластоподобные клетки, характерные для кроющего слоя синовия, а также клетки, экспрессирующие фенотип дендритических клеток и зрелых макрофагов, которые не встречаются в нормальной синовиальной оболочке [23, 31, 48].

Молодая грануляционная ткань, растущая со стороны краев синовиальной оболочки, начинает наползать на хрящ в виде паннуса. Хрящ под паннусом истончается, снижается его клеточность, увеличивается число пустых лакун и появляются 2- и 3-клеточные лакуны; большинство хондроцитов дистрофичны или некротизированы. Эти изменения обусловлены иммунологическими реакциями с участием иммуноглобулинов (Ig) различных классов и комплемента (выявляются иммуногистохимически) и активностью протеолитических ферментов - матриксных металлопротеиназ и катепсинов, экспрессия мРНК которых регистрируется с самых ранних стадий болезни [48].

В некоторых местах под паннусом, особенно богатым тонкостенными сосудами, хрящ начинает разрушаться, и в краевые эрозии внедряются макрофаги и фибробластоподобные клетки [4] - паннус инвазирует в кость (рис. 2).

В проспективных исследованиях показано, что количество макрофагов в биоптатах синовиальной оболочки коррелирует со степенью суставной деструкции по истечении 1 и 6 лет болезни [48]. Известно, что фенотип внедряющихся макрофагов отличается от такового кроющего слоя синовиальной оболочки и даже от макрофагов, расположенных в чуть отдаленных участках паннуса [48]. Показано, что большее число CD14+ и CD68+ макрофагов в кроющем слое синовиальной оболочки коррелирует с худшим рентгенологическим прогнозом [119].

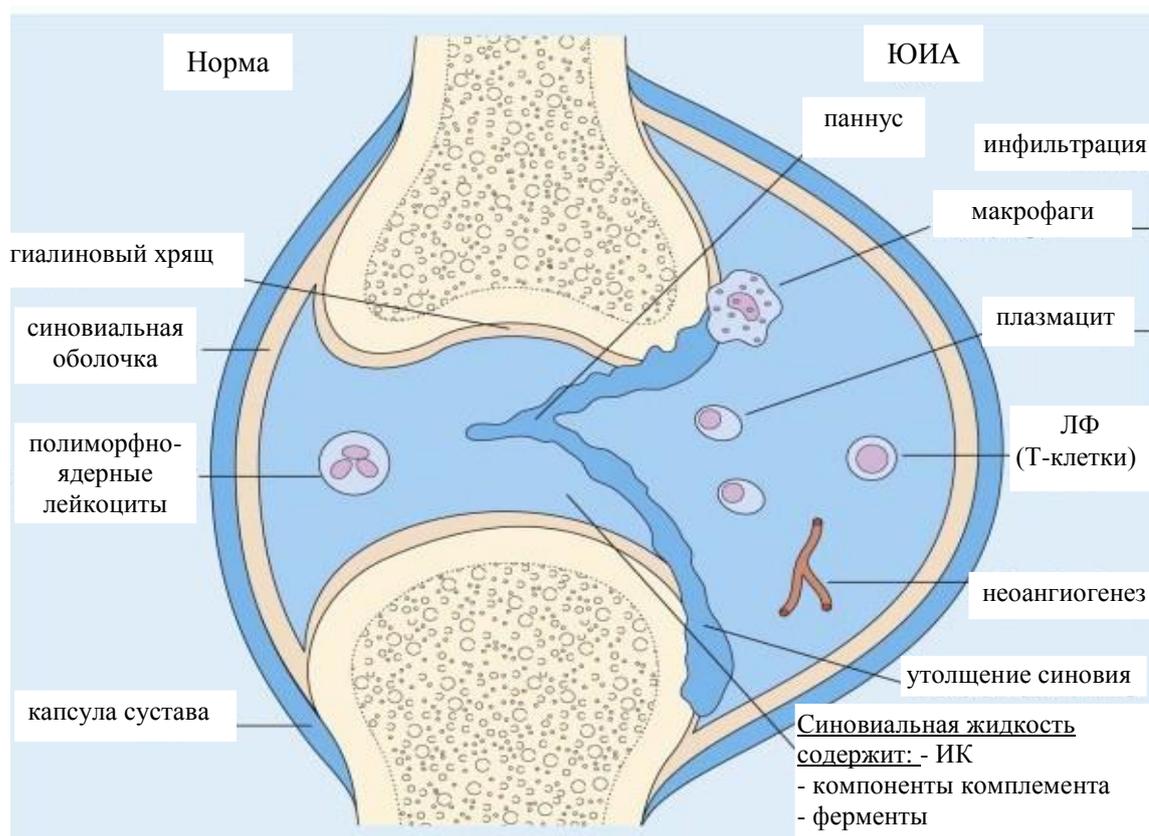


Рис. 2. Схематическое изображение изменений в суставе при ЮИА (Chapel N. et al. 1999) [121]. Сокращение: ИК- иммунные комплексы.

Потеря костной массы начинается уже до инвазии паннуса с околосуставного остеопороза, опосредованного усиленной резорбцией кости остеокластами [13]. Образование функционирующих остеокластов происходит из клеток моноцитарного ряда под воздействием моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF),  $TNF-\alpha$  и  $IL-1$ , как напрямую (рис. 3), так и через усиление экспрессии лигандов рецептора  $TNF-\alpha$ : рецепторного активатора нуклеарного фактора каппа  $\beta$  (RANK) и его лиганда (RANKL) [60]. Сходным действием обладают также  $IL-17$ , продуцируемый Th-1, и  $IL-6$  [43].

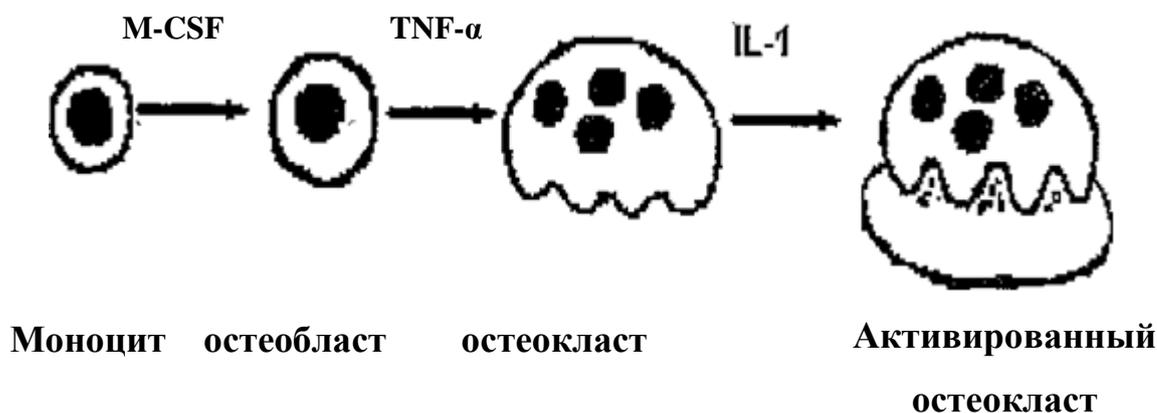


Рис. 3. Образование активных остеокластов (по Y.Fujikawa, 2004) [60]

Созревание грануляционной ткани приводит к снижению клеточности паннуса и формированию так называемого фиброзного паннуса. Пораженные суставные поверхности за счет фиброзной ткани сближаются, суставная щель сужается, образуются фиброзные спайки. Одновременное разрастание костных балок с переходом их с одного конца сустава на другой приводит к образованию фиброзно-костного анкилоза, что характеризует конечную стадию суставных изменений при ЮИА [23, 26, 31].

Таким образом, патологический процесс при ЮИА, как и при РА у взрослых, запускается неуточненными агентами у генетически предрасположенных лиц, неспособных ограничить его, прогрессирует и приводит к необратимым инвалидизирующим изменениям во всех структурах сустава: синовиальной оболочке, хряще и кости. Объем синовиальной жидкости в пораженных суставах увеличивается, снижается ее вязкость, в основном из-за пониженной концентрации гиалуроновой кислоты. Синовиальная жидкость содержит различные воспалительных клеток, включая нейтрофилы, плазматические клетки, дендритные клетки, а также высокую долю Т клетки, экспрессирующие маркеры активации. 3 Эти клетки, скорее всего, излившейся из воспаленной синовиальной подкладка. Медиаторы воспаления, таких как цитокины и продукты расщепления системы комплемента, также в изобилии Синовиальная жидкость,

омывающая сустав первой изменяется под воздействием патологического процесса: разжижается, снижает прозрачность и приобретает осадок. В патогенезе заболевания центральную роль играют моноцитарно-макрофагальные клетки. Основным провоспалительным цитокином является TNF- $\alpha$ , который участвует в индукции, поддержании и прогрессировании всех патогенетических звеньев заболевания [1, 3].

#### **1.4.1. Исследование роли протеиназ, участвующих в суставной деструкции при ЮИА**

Накоплено множество данных литературы в пользу того, что за процессы суставной деструкции ответственны протеиназы [13, 36, 55, 63, 65]. При этом, из четырех классов протеиназ, обнаруживаемых в клетках млекопитающих и участвующих в разрушении соединительнотканного матрикса, наиболее важными в процессе ревматоидной деструкции считаются металлопротеиназы и цистеиновые протеиназы, обнаруживаемые повсеместно в синовии и синовиальной жидкости, а также в суставном хряще (особенно в местах эрозий) больных РА [36, 55, 86, 88, 120].

#### **Классификация протеиназ:**

##### 1. Кислые

- Аспарагиновые (катепсин D, E)
- Цистеиновые (катепсины B, C, H, K, L, U, W, Z)

##### 1. Нейтральные

- Сериновые (эластаза, катепсин G, активаторы плазминогена, плазмин, трипсин)
- Металлопротеиназы

Помимо ревматоидной деструкции, эти протеиназы задействованы в других патологических состояниях: опухолях, изъязвлениях, атеросклерозе и др. Они также высоко активны и при ряде физиологических процессов, таких

как имплантация эмбриона, эмбриогенез, морфогенез, ремоделирование тканей, заживление ран и ангиогенез. Характерным признаком этих процессов является нарушение гистологических барьеров с деградацией внеклеточного матрикса, экстрацеллюлярной стромы и базальных мембран.

### **Металлопротеиназы**

Матриксные металлопротеиназы (ММП), или матриксины, составляют семейство  $Zn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  зависимых эндопептидаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов при физиологических (нейтральных) значениях pH (pH 5,5). ММП являются типичными компонентами внеклеточного матрикса соединительной ткани. Экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется провоспалительными цитокинами, прежде всего TNF- $\alpha$  и IL-1, и теми же веществами, что запускают их продукцию, как, например, липополисахарид [32, 36, 42].

ММП способны разрушать большинство компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, в том числе денатурированный (желатин), ламинин, фибронектин, эластин и протеиновое ядро протеогликанов. Они вырабатываются клетками различных типов, включая нейтрофилы, моноциты, макрофаги и фибробласты. При этом, клеткам вовсе необязателен патологический фенотип, поскольку еще на заре исследований ММП в опухолевых клетках было показано, что они синтезируются прилежащими стромальными клетками с нормальным фенотипом. На основании этого, предполагают, что клетки с патологическим фенотипом продуцируют стимулирующий фактор, который побуждает стромальные клетки к выработке ММП.

В настоящее время описано около 28 ММП различного типа классификация которых представлена ниже.

## **Классификация металлопротеиназ**

1. ММП секреторного типа (классические, свободные, растворимые)
  - 1.1. коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13)
  - 1.2. желатиназы (ММП-2, ММП-9, ММП-14)
  - 1.3. стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-15)
  - 1.4. матрилизин (ММП-7)
2. ММП, связанные с клеточными мембранами (ММП мембранного типа, МТ-ММП)
  - 2.1. типичные МТ-ММП
  - 2.2. ADAM (adisintegrin and metalloproteinase) (ММП с дезинтегриновым доменом, адамализин-подобные ММП)
3. ММП, связанные с внеклеточным матриксом
  - 3.1. ADAM-TS (ADAM с тромбоспондиновым доменом)
4. Астацины

## **Строение матриксных металлопротеиназ**

Молекулы всех членов семейства ММП построены сходным образом.

Молекулы любой ММП обязательно включают:

- 1) Сигнальный пептид, необходимый для секреции ММП;
- 2) Про-пептид (продомен, активационный или N-терминальный пептид) – расположен на  $\text{NH}_2$ -терминали молекулы ММП, отщепляется в процессе активации. Он состоит из трех  $\alpha$ -завитков и соединяющих петель. Пептидный регион после завитка 3 лежит в субстрат-связывающем углублении каталитического домена и содержит консервативную последовательность PRCGXPD, получившую название «цистеиновый выключатель», поскольку содержит SH-группу, которая, связываясь с каталитическим  $\text{Zn}^{2+}$ -связывающим центром, поддерживает молекулу ММП в форме зимогена (проММП, неактивная форма). Активация ММП происходит после протеолитического процессинга, в ходе которого удаляется пропептид и

освобождается  $Zn^{2+}$ - связывающий центр. Регионом-приманкой («байт-регионом») для воздействия протеиназ является петля между завитком 1 и 2.

3) Каталитический домен, состоит из пяти (3-цепей, трех  $\alpha$ -завитков соединительных петель. Включает два иона Zn: один структурный, другой - каталитический; и обычно три иона Ca. Субстрат-связывающее углубление образовано IV цепью, завитком V и петлей после завитка V. Последняя содержит консервативный мотив, названный «мет-оборот», служащий основанием для поддержания структуры вокруг каталитического  $Zn^{2+}$ . Три гистидина соединены с  $Zn^{2+}$  активного сайта. Молекула воды является четвертым лигандом каталитического  $Zn^{2+}$ . Глутаминовая кислота прилежит к первому гистидину и необходима для катализа.

Карбонильная группа глутамата участвует в гидролизе пептидов, создавая протонную форму перемещенной молекулы воды, и т.о. облегчает нуклеофильную атаку водной молекулы на углерод карбонильной группы расщепляемого пептидного пучка. Углубление справа от Zn-активного сайта, называемое «специфический карман» или «S1- карман», укладывает боковые цепи субстратных остатков, которые становятся новыми N-терминалями после расщепления. Размеры S1-карман варьируют у разных ММП и являются одним из основных факторов, определяющих субстратную специфичность.

Гемопексиновый домен (С-домен) - расположен на COOH-терминали, содержит центр связывания субстрата, определяющий специфичность ММП. Имеет четырехлопастную (3-пропеллерную укладку с единственным стабилизирующим дисульфидным мостиком между лопастями I и IV. Подобные Р-пропеллерные домены с большим числом лопастей обнаруживаются и у других протеинов, таких как гетеротримерный протеин G, клатрин и  $\alpha$ -субединица интегринов. Эти домены часто опосредуют межбелковые взаимодействия [118].

Некоторые ММП могут содержать дополнительные домены:

фибронектиновый (желатиназы А и В (ММП-2, 9)), Ig-подобный (ММП-23), цитоплазматический (ММП-14-16, 24).

Активация ММП происходит под воздействием протеиназ, таких как плазмин, или химических соединений: тиол-содержащие вещества, окисленный глутатион, а также известна способность . Низкая рН и гипертермия также могут приводить к активации ММП.

Считается, что непротеолитические агенты нарушают взаимодействие между цистеином и Zn в цистеиновом выключателе [118], в результате чего запускаются внутримолекулярные реакции, начинающие отщепление пропептида. Окончательное удаление остатков пропептида происходит в ходе последовательных межмолекулярных реакций переходными полуактивными формами ММП. Подобная активация может происходить не только *in vitro*, но и *in vivo*, например, при присоединении NOк тиоловой группе цистеинового выключателя с образованием S-нитрозилированных дериватов при церебральной ишемии [117].

*In vivo* активация проММП происходит преимущественно под воздействием плазмина, который образуется из плазминогена под воздействием тканевого активатора плазминогена, связанного с фибрином, или урокиназного активатора плазминогена (УАП), связанного со специфическим поверхностным клеточным рецептором. Поскольку плазминоген и УАП связаны с мембранами, они осуществляют активацию проММП и последующее повреждение внеклеточного матрикса локально. Активация плазмином описана для проММП-1, 3, 7, 9, 10, 13 [120]. Активированные ММП могут участвовать в процессинге других ММП.

Такая поэтапная активация ММП обеспечивает оптимальный контроль над деструктивными энзимами, поскольку тканевые ингибиторы ММП (ТИМП) могут тормозить активацию ММП, взаимодействуя с переходными полуактивными формами ММП, до того, как они полностью активизируются [118].

## **Биологические функции металлопротеиназ и их роль в патогенезе ревматоидного артрита**

Основная биологическая функция ММП заключается в удалении компонентов ВКМ при тканевой резорбции, однако, не ограничивается ею. ММП также действуют как регуляторы биологически активных молекул, таких как ростовые факторы: сосудистый эндотелиальный фактор роста, рецептор фактора роста фибробластов, эпителиальный фактор роста и инсулиноподобные факторы роста. ММП-2, 3, 7, 9 способствуют активации трансформирующего фактора роста- $\beta$ , являющегося хемоаттрактантом для моноцитов, высвобождая его из матрикса [101, 110]. Отщепление CD44, опосредованное MT1-ММП, ассоциировано с клеточной миграцией [109].

Под воздействием протеолиза ММП некоторые компоненты внеклеточного матрикса начинают демонстрировать скрытые биологические функции. Например, деградация коллагена I типа коллагеназами ассоциирована с активизацией остеокластов [98]. Таким образом, деградация компонентов внеклеточного матрикса под воздействием ММП может изменять поведение и фенотип клеток.

Обнаружено значительное повышение активности ММП в плазме больных РА [36, 110]. В эксперименте получены доказательства участия ММП в образовании фрагментов хрящевого матрикса бычьего хряща, сходных с олигопротеинами, обнаруживаемыми в синовиальной жидкости пациентов с артритом, тормозящимся ингибиторами ММП. Обнаружена гиперэкспрессия РНК MMP-1, MMP-3 в воспаленном синовии, а уровень их ферментной активности в хряще коррелирует с тяжестью поражения суставов [36, 86, 103, 111,120].

Предполагается, что при патологии суставов наиболее существенную роль играют ММП-1, ММП-3 и MMP-9. Поскольку изучение ММП-1 и ММП-3 началось еще на заре исследования ММП, более интересной для исследования являются представители семейства желатиназ - ММП-2

(желатиназа А) и ММП-9 (желатиназа В). Они имеют высокое сродство к денатурированному коллагену (желатину), а также способна расщеплять нативный коллаген IV, V и XI типов и эластин и множество молекул, не являющихся компонентами внеклеточного матрикса, таких как IL-1 $\beta$ , IL-8, активирующий пептид соединительной ткани III, пластиночный фактор-4, GRO $\alpha$ , субстанцию P, основной миелиновый протеин, амилоидный пептид  $\beta$ . В зависимости от места расщепления, ММП-9 может понижать или повышать биологическую активность этих молекул [16, 32, 36, 63].

ММП-9 и ММП-2 продуцируются множеством нормальных или трансформированных клеток, включая нейтрофилы, моноциты, макрофаги, фибробласты, остеокласты, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки и регулируется различными агентами. В эксперименте с участием лабораторных животных при создании дефицита ММП-9 показано, что она является ключевым регулятором ангиогенеза и апоптоза гипертрофированных хондроцитов, подавляет развитие экспериментальной аневризмы брюшной аорты, участвует в образовании волдырей, развитии рака кожи и инактивирует серпиновый  $\alpha$ 1-протеиназный ингибитор [82, 86, 101].

Таким образом, адекватная регуляция активности систем матриксных металлопротеиназ является необходимым условием для сохранения организма от саморазрушения. В настоящее время известно существование как узкоспециализированных, так и универсальных регуляторов активности ММП таких как ТИМП. Наиболее важным представителем последних является ТИМП-1, как наиболее универсальный ингибитор ММП. В этой связи представляет актуальность исследование возможности использования ТИМП-1, ММП-2, ММП-9 в патогенезе ЮИА и РА и в диагностике ювенильных артритов у детей.

#### **1.4.2. Актуальные аспекты лучевой диагностики ювенильных артритов у детей.**

В диагностике заболеваний суставов лучевые методы обследования являются ведущими и включают широкий спектр современных методов визуализации: рентгенографию, компьютерную томографию, сцинтиграфию, ультрасонографию и в последние десятилетия - магнитно-резонансную томографию.

Результаты исследований различными лучевыми методами визуализации, выполненные у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, зачастую не применимы к детям из-за особенностей растущего скелета, таких как возрастные изменения толщины суставного хряща и незавершенность процессов оссификации кости [91].

Рентгенологическое изображение костей и суставов у детей отличается от таковых у взрослых целым рядом особенностей - характером контуров определенной части костей на разных стадиях их формирования, эпифизов трубчатых костей, строением костной структуры, критериями правильности анатомических соотношений в суставе. Все эти отличия не являются стабильными, а непрерывно видоизменяются по мере смены фаз энхондрального окостенения. Физиологическая волнистость контуров эпифиза в период, предшествующий появлению ядер окостенения апофизов, может приниматься за проявление деструкции. Формирование костно-суставной системы по взрослому типу заканчивается в основном к 17 годам [33].

Обзорная рентгенография суставов до настоящего времени является первичным методом лучевого исследования при ЮИА. Для оценки стадии заболевания все еще используется классификация O. Steinbrocker (1949) [8], которая дает представление не о стадии заболевания в целом, а о тяжести поражения одного конкретного сустава. При ЮИА изменения на рентгенограммах могут косвенно отражать мягкотканый отек, не редко

отмечается околоуставной остеопороз, который развивается уже в течение 1 месяца при остром начале и активном течении артрита. Такой рентгенологический симптом, как сужение суставной щели при РА у взрослых выявляется в течение 3-6 месяцев, а единичные эрозии могут выявляться через 1 год, хотя типичным временем появления данных изменений считают 2-3 года от начала заболевания. Костный анкилоз суставов запястья может быть обнаружен через 10 и более лет течения агрессивного эрозивного процесса. Раннее слияние зон роста и появление не соответствующих возрасту центров оссификации характерны для ювенильных артритов [95]. Однако, в начальной стадии развития ЮИА диагностическая эффективность рентгенографии ограничена в выявлении воспалительных изменений мягкотканых суставных структур. Так, при наличии пролиферации синовиальной оболочки, выпота в полость сустава стандартная рентгенография не имеет диагностической ценности, а единичные, не большие по протяженности эрозии, могут быть не видны за счет суммационного эффекта.

Ультрасонография суставов при ювенильном идиопатическом артрите существенно превышает диагностическую информативность стандартной рентгенографии на основании выявления суставного выпота, пролиферации синовия, а также в выявлении кортикальных эрозий в доступных для ультрасонографии областях [91]. Ряд последних исследований установил, что ультрасонография с применением Допплеровского картирования является более чувствительным методом в идентификации активности местного воспаления на основании степени васкуляризации синовия в сочетании с клинической оценкой [81]. В литературе часто сопоставляются возможности УЗИ и МРТ в оценке состояния внутрисуставных структур, однако ультрасонография не сопоставима с МРТ при исследовании костных структур и изменений костного мозга.

Компьютерная томография получила наибольшее распространение при выявлении травматических и опухолевых повреждений костно-суставной системы. Наличие лучевой нагрузки не позволяет широко использовать его в детской ревматологии, а также при динамическом наблюдении. Данный метод не имеет эффективности в оценке состояния периферических суставов, таких как проявления синовита [89].

Остеосцинтиграфия используется в качестве метода топической диагностики при поражении суставов при РА и псориатическом артрите. Достаточно широко в литературе представлены возможности ядерной медицины в диагностике латентно протекающих артритов, для чего используется артросцинтиграфии с мечеными лейкоцитами. Данный метод получил свое применение для дифференциальной диагностики опухолевых, дегенеративных и воспалительных заболеваний костно-суставной системы. Показано, что при РА происходит диффузное распределение радиофармпрепарата в пораженных суставах, а при остеоартрозе – очаговое. Данный метод, также как и тепловизионное исследование, не позволяет отдифференцировать вклад отдельных суставных структур в развитие воспаления [49]. Основной недостаток остеосцинтиграфического исследования – наличие ионизирующего излучения, что ограничивает его применение в педиатрии, поэтому используется остеосцинтиграфия редко, только в случае наличия затруднений диагностики и оценивается в совокупности с другими лучевыми методами.

В течение последних двух десятилетий использование МРТ привело к совершенствованию диагностики суставной патологии, как у взрослых, так и у детей [70]. В настоящее время МРТ является основным методом неинвазивной визуализации всех суставных структур одновременно.

При визуализации мягкотканых структур МРТ имеет большие диагностические возможности, такие как количественное измерение объема синовиальной жидкости и толщины синовиальной оболочки с применением

контрастного вещества в оценке активности воспаления, а также в выявлении повреждений хряща [91]. В выявлении эрозий костей запястья МРТ является наиболее чувствительным методом визуализации в сравнении с УЗИ и стандартной рентгенографией [91]. Эрозивные изменения на МРТ по результатам ряда исследований могут предшествовать рентгенологическим эрозиям в среднем на 2 года [84]. По данным иностранной литературы с помощью МРТ эрозии любой локализации выявляются в два и более раз чаще, чем при рентгенографии и сонографии [49, 81, 91]. Однако, необходимо учитывать возрастные особенности оссификации костей, чтобы избежать неверной интерпретации результатов. Одним из преимуществ МРТ перед УЗИ состоит в идентификации патологических изменений не доступных для ультразвуковых волн, особенно в сложных суставных структурах, таких как суставы кистей и стоп [81]. Еще одним преимуществом является визуализация синовия во всех без исключения анатомических локализациях.

Применение контрастного усиления парамагнетиком повышает информативность наличия васкуляризованного синовия без выраженного его утолщения и позволяет отличить его от внутрисуставного выпота. В норме толщина синовии колеблется от 0,8 до 1,5 мм, при гипертрофии толщина может достичь 10-15-20 мм. Гипертрофированный и высоко васкуляризованный синовий может визуализироваться на нативной МРТ в последовательностях T2-ВИ, FSat (STIR) [81].

Прогностическая ценность для такого симптома, как отек костного мозга не была установлена для ЮИА, хотя у взрослых больных РА данные изменения являются неблагоприятным прогностическим признаком применительно к развитию эрозий [81].

Особое место МРТ занимает в исследовании крестцово-подвздошных сочленений, как в виду их анатомических особенностей, так и в виду возможностей данного метода в выявлении реактивных изменений костного

мозга, состояния сочлененных поверхностей, протяженности эрозивного процесса. Также как и применительно к периферическим суставам с помощью МРТ можно установить тяжесть течения сакроилиита.

В целом, на сегодняшний день имеется обширная литература по анализу возможностей современных лучевых методов при исследовании больных артрологического профиля [22, 31, 49, 81, 89].

У детей и подростков нет золотого стандарта МРТ поэтому трудно быть уверенным в изменениях в крестцово-подвздошных суставах действительно представляют активное заболевание или, возможно, связано с изменениями оссификации.

Артрит, ассоциированный с энтезитом, характеризуется наличием поражения как периферических суставов, так и крестцово-подвздошных сочленений. Для интерпретации лучевых изменений необходимо учитывать анатомические особенности КПС. Поверхность сустава со стороны крестца покрыта гиалиновым хрящом, а с подвздошной – тонким слоем волокнистого хряща. Эти различия могут объяснить высокую частоту изменений со стороны подвздошных костей.

Таким образом, в настоящее время ЮИА занимает лидирующие позиции в структуре ревматических заболеваний у детей. На начальном этапе развития проявления различных типов артрита неспецифичны и создают значительные трудности в дифференциальной диагностике, оценке риска суставной деструкции и прогноза исхода заболевания, что способствует более позднему старту эффективной патогенетической терапии.

В этой связи возникает необходимость поиска новых биологических маркеров ювенильного идиопатического артрита. Полученные знания будут полезны для более ранней диагностики болезни у детей, выявлению групп риска по тяжелым исходам данной патологии, а также оценки эффективности терапевтических препаратов.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клинические группы

Настоящее исследование проведено на базах кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета (зав. каф., член-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор Огородова Л.М.), кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии (зав. каф., д-р мед. наук, профессор Завадовская В.Д.), детской клиники ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (главный врач – В.М. Шевелев), а также отделения аллергологии и клинической иммунологии ОГБУЗ «Областная детская больница» г. Томска (главный врач – В.А. Сальников). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, № 3149 от 26.11.2012г.

В соответствии с задачами, поставленными в работе, проведено сравнительное проспективное исследование в открытых группах, в котором участвовали 104 ребенка: больные ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА, n=82) и больные реактивным артритом (РеА, n=22). Группу контроля составили 20 условно здоровых детей.

В группе пациентов с ювенильным идиопатическим артритом обследованы дети в возрасте от 1,1 года до 17,9 лет (средний возраст составил  $10,2 \pm 4,4$  лет); число мальчиков и девочек составило 42 и 40 соответственно. Длительность заболевания варьировала от 1,5 мес до 12,5 лет (средний показатель составил  $31,0 \pm 33,9$  мес).

#### ***Критерии включения в группу больных ЮИА:***

- пациенты в возрасте до 18 лет, страдающие олигоартикулярной, полиартикулярной формой артрита и артритом, ассоциированным с энтезитом в соответствии с критериями ILAR (Дюрбан, 1997 г.; Эдмонтон, 2001 г.) [8, 15, 90];
- артрит, развившийся до 16 лет;

- длительность суставного синдрома более 6 недель;
- отсутствие других ревматических заболеваний;
- отсутствие неопластического процесса (нейробластома, саркома, остеоидная остеома, лейкоз), септический артрит, туберкулез;
- подписание информированного согласия родителями (опекунами) пациента;
- доступность первичной медицинской документации.

***Критерии исключения из группы больных ЮИА:***

- отказ пациента и (или) его родителей от участия в исследовании;
- возраст более 18 лет;
- наличие онкологического заболевания, септического артрита, туберкулеза.

В состав группы с реактивным артритом вошли дети в возрасте от 2,6 до 16,2 лет (средний возраст  $8,9 \pm 4,4$  лет). В данной группе преобладали мальчики ( $n=14$ ) в сравнении с девочками ( $n=8$ ). Стаж заболевания от 2 недель до 6 месяцев (в среднем показатель составил  $2,5 \pm 1,7$  мес).

***Критерии включения в группу больных ReA:***

- возраст до 18 лет;
- подписание информированного согласия;
- исключение другой ревматологической патологии;
- асимметричный артрит преимущественно нижних конечностей;
- предшествующая клинически выраженная инфекция: уретрит / энтерит / носоглоточная в период за 2-4 недели до развития артрита, лабораторное подтверждение инфекции.

***Критерии исключения из группы больных ReA:***

- отказ пациента и (или) его родителей от участия в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- наличие другой установленной причины артрита.

Группу контроля составили 20 условно здоровых детей в возрасте от 2,0 до 17,5 лет, средний возраст составил  $8,0 \pm 0,9$  лет.

### ***Критерии включения в группу условно здоровых детей:***

- возраст до 18 лет;
- отсутствие в анамнезе и на момент осмотра заболеваний суставов;
- отсутствие глюкокортикоидной и цитостатической терапии в течение 1 года, применения нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 6 месяцев.

### ***Критерии исключения из группы условно здоровых детей:***

- отказ от участия в исследовании;
- наличие острых заболеваний и обострений хронических в течение предшествующих 4 недель.

## **2.2. Терминология и критерии диагностики**

Диагноз ЮИА формулировался в соответствии с критериями ILAR Международной лиги ревматологических ассоциаций (Дюрбан, 1997, Эдмонтон, 2001). Ювенильный идиопатический артрит может быть определен, как артрит неустановленной причины с началом до 16–летнего возраста, продолжительностью заболевания 6 и более недель, при исключении других заболеваний (таких, как системная красная волчанка, ревматическая лихорадка, неоплазия, иммунодефицит и др.).

По критериям ILAR выделяют 7 форм ЮИА, в связи с малым количеством случаев псориатического, системного и неуточненного артритов, в настоящее исследование включены 4 формы: олигоартрит, полиартрит РФ-позитивный и РФ-негативный (объединены в подгруппу полиартрита) и артрит, ассоциированный с энтезитом.

Дефиниции для подгрупп ЮИА, включенных в исследование:

#### ***1) Олигоартрит:***

*Определение.* Артрит с поражением от 1 до 4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания.

*Исключения:*

1. Псориаз у ребенка или родственников первой линии;

2. Артрит, ассоциированный с HLA-B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
3. Анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
4. Наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;
5. Наличие системного артрита.

2) *Полиартрит:*

*Определение.* Артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Тест на ревматоидный фактор отрицательный – для РФ-негативного, положительный – для РФ-позитивного полиартрита.

*Исключения:*

1. Псориаз у ребенка или родственников первой линии;
2. Артрит, ассоциированный с HLA-B27 антигеном, у мальчиков старше 6 лет;
3. Анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников первой степени родства;
4. Наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев (для РФ-негативного полиартрита), отсутствие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев (для РФ-позитивного полиартрита);
5. Наличие системного артрита.

3) *Артрит, ассоциированный с энтезитом:*

*Определение.* Основным клиническим проявлением является артрит и энтезит, или артрит или энтезит с двумя из следующих признаков:

1. Болезненность илеосакральных сочленений при пальпации и/или воспалительная боль в спине;
2. Наличие HLA B27;
3. Начало артрита у мальчика после 6 лет;
4. Острый (симптоматический) передний увеит;
5. Семейный анамнез, свидетельствующий о наличии подтвержденных врачами HLA B27-ассоциированных болезней (анкилозирующий спондилит, артрит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера) или острого переднего увеита у родственников первой степени родства.

*Исключения:*

1. Псориаз у ребенка или родственников первой линии;
2. Наличие ревматоидного фактора не менее чем в двух анализах в течение 3 месяцев;
3. Наличие системного артрита [8, 90].

Диагноз *рективного артрита* (ReA) формулировался на основании критериев, принятых на III Международном совещании по ReA (Берлин, 1995) [12, 51]:

Периферический артрит:

- асимметричный;
- олигоартрит;
- преимущественное поражение суставов нижних конечностей.

Инфекционные проявления:

- диарея;
- уретрит;
- время возникновения: за 2-4 недели до развития артрита.

Лабораторное подтверждение инфекции:

- необязательно, но желательно при наличии клинических проявлений инфекции;

- обязательно, при отсутствии явных клинических проявлений инфекции.

### 2.3. Методы исследования

Все пациенты прошли комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

#### *Описание схемы исследования*

В соответствии с поставленными задачами проведено сравнительное проспективное исследование в открытых группах (рис.4).



Рис. 4. Схема исследования

Исследование проводили после письменного согласия пациентов или их родителей (опекунов) на участие, а также после оценки соответствия критериям включения/исключения для каждой группы, описанным выше.

#### *Проспективное наблюдение*

Наблюдение за больными групп ЮИА и РеА длилось 6 месяцев. Количество визитов соответствовало 2, первый визит проводили при включении в исследование (табл. 4).

Таблица визитов участников исследования

Используемые методы	Больные ЮИА и РеА		Контроль
	Визит 1	Визит 2	
Клиническое обследование	+	+	+
Соответствие критериям ILAR (для больных ЮИА)	+	+	-
Соответствие Берлинским критериям (для больных РеА)	+	-	-
Определение активности по DAS28, BASDAI	+	+	-
Оценка функционального статуса (по O. Steinbrocker)	+	+	-
Определение уровня ревматоидного фактора в сыворотке крови	+	+	-
Определение уровня АМЦВ в сыворотке крови	+	+	-
Исследование уровня ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови	+	+	+
Исследование уровня ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в синовиальной жидкости	+	-	-
Рентгенография суставов	+	-	-
МРТ суставов	+	+	-
Офтальмологическое обследование	+	+	-

## **Визит 1** (обследование, решение вопроса о включении в исследование)

- подписание информированного согласия родителями / опекунами пациентов на участие в исследовании;
- сбор анамнеза, осмотр пациента, оценка клинического и суставного статусов на момент включения в исследование;
- оценка соответствия критериям ILAR для группы ЮИА;
- рандомизация пациентов по подгруппам ЮИА в соответствии с критериями ILAR;
- оценка соответствия Берлинским критериям для группы ReA;
- оценка активности заболевания по индексу DAS28 у пациентов ЮИА подгрупп олиго- и полиартрита;
- оценка активности заболевания по индексу BASDAI у пациентов ЮИА подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом;
- оценка функционального статуса для всех групп пациентов в соответствии с критериями O.Steinbrocker;
- определение ревматоидного фактора в сыворотке крови;
- определение АМЦВ в сыворотке крови;
- забор 3,0 мл венозной крови для оценки уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке;
- забор синовиальной жидкости, у пациентов с выраженным экссудативным компонентом, для определения ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1;
- осмотр офтальмологом для оценки развития внесуставных проявлений в виде поражения глаз;
- рентгенография суставов;
- магнитно-резонансная томография суставов;
- назначение, либо коррекция базисной терапии;
- заполнение ИРК.

## **Визит 2**

- оценка клинического и суставного статуса;
- оценка соответствия критериям ILAR для группы ЮИА;
- оценка активности заболевания по индексу DAS28 у пациентов ЮИА подгрупп олиго- и полиартрита;
- оценка активности заболевания по индексу BASDAI у пациентов ЮИА подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом;
- оценка функционального статуса для всех групп пациентов в соответствии с критериями O.Steinbrocker;
- определение ревматоидного фактора в сыворотке крови при предшествующих позитивных результатах;
- определение АМЦВ в сыворотке крови при предшествующих позитивных результатах;
- забор 3,0 мл венозной крови для оценки уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке;
- осмотр офтальмологом для оценки развития внесуставных проявлений в виде поражения глаз;
- магнитно-резонансная томография суставов;
- коррекция базисной терапии при необходимости после оценки ее эффективности по ACRpedi;
- заполнение соответствующих разделов ИРК для 2 визита.

### **2.3.1. Клинико-anamнестический метод**

С целью выяснения анамнеза проводили опрос пациента и его родителей, изучали медицинскую документацию (амбулаторная карта Форма 112, выписки из медицинских карт стационарных больных). На включенных в исследование пациентов заполняли индивидуальную регистрационную карту (ИРК) с указанием данных анамнеза, физикальных данных, а также результатов проводимого обследования; для больных группы ЮИА и РеА вносили результаты проспективного наблюдения.

Клинический осмотр проводили согласно общепринятым методикам с исследованием всех групп суставов [8]. При сборе анамнеза уточняли течение беременности, рост и масса при рождении, наличие среди родственников 1 и 2 линии родства наличия ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), системная красная волчанка, псориатический артрит, склеродермия).

Оценка суставного статуса включала осмотр, пальпацию всех групп суставов. При этом оценивали цвет кожи над суставами, местную температуру, функцию, наличие отека и боли. Внешний осмотр также включал оценку физиологических изгибов позвоночника, наличие деформации либо дефигурации суставов, походки. Определяли объем пассивных и активных движений в суставах.

Оценка активности заболевания при олиго- и полиартрите проводилась с помощью интегрального индекса DAS28 (Disease Activity Score) [11, 85] (плечевые, локтевые, запястные, десять проксимальных межфаланговых суставов, десять пястно-фаланговых и коленные) рекомендованного Европейской лигой против ревматизма (EULAR) для клинических исследований у больных ревматоидным артритом:

- число припухших суставов (ЧПС) из 28 возможных
- число болезненных суставов (ЧБС) из 28 возможных
- СОЭ (мм/ч)

- общая оценка активности болезни врачом по 100мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

по формуле:  $DAS28 = DAS28-4$  (4 параметра) =  $0,56 \times \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \times ЧПС28 + 0,70 \times \ln(СОЭ) + 0,014 \times ООА$ ,

где  $\sqrt{\phantom{x}}$  - корень квадратный,  $\ln$  – натуральный логарифм;

состояние ремиссии (неактивная стадия) DAS 28 (< 2,6)

низкая степень активности DAS 28 (2,6 - 3,2)

умеренная степень активности DAS 28 (3,2 - 5,1)

высокая степень активности DAS 28 (>5,1)

ВАШ представляет собой горизонтальную линию длиной 100 мм. Крайняя левая точка на этой линии считается нулевой отметкой и обозначает отсутствие активности болезни, а крайняя правая соответствует максимально высокой активности болезни.

Активность заболевания в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, оценивалась по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, 1994 г.) [10, 44, 111, 114]. Оценивалась выраженность боли в позвоночнике и суставах, утомляемость, скованность путем анкетирования пациентов [10]:

1. Как бы Вы охарактеризовали выраженность слабости/утомляемости в целом за последнюю неделю?

не было 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильная

2. Как бы Вы охарактеризовали выраженность боли в шее, спине или тазобедренных суставах в целом за последнюю неделю?

не было 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильная

3. Как бы Вы охарактеризовали выраженность боли суставах (кроме шеи, спины или тазобедренных суставов) или их припухлости в целом за последнюю неделю?

не было 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильная

4. Как бы Вы охарактеризовали выраженность неприятных ощущений, которые Вы испытывали от прикосновения или надавливания на какие-то болезненные области?

не было 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 очень сильная

5. Как бы Вы охарактеризовали выраженность утренней скованности, испытываемой с момента пробуждения в целом за последнюю неделю?

не было  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 очень сильная

6. Как долго продолжается утренняя скованность с момента Вашего пробуждения за последнюю неделю?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 0 ч 1ч 2ч и более

(Вопр5+ Вопр6)

Вопр2+Вопр3+Вопр4+  $\frac{\quad}{2}$

Расчет индекса BASDAI=  $\frac{\quad}{5}$

- Рассчитывали среднее значение для вопросов 5 и 6.
- Рассчитывали сумму значений для вопросов 1-4 и прибавляли ранее полученное среднее значение для вопросов 5 и 6.
- Делили результаты на 5.

Активность оценивалась как высокая при величии индекса BASDAI  $\geq 4$ , низкая - при BASDAI  $< 4$ .

Оценка функциональной способности больного определялась в соответствии с классификацией O. Steinbrocker (1988) [8, 15]:

- I – функциональная способность суставов сохранена;
- II – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;

III - ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию;

IV – ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

Рентгенологическую стадию оценивали по максимально пораженному суставу с использованием критериев O. Steinbrocker (1949) [31]:

I – околоуставной остеопороз;

II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;

III – остеопороз, сужение суставной щели, множественные эрозии + подвывихи суставов;

IV – признаки предыдущей стадии + фиброзный или костный анкилоз.

У пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом, рентгенологическая стадия сакроилеита оценивалась по классификации Kellgren (1982) [10, 22]:

0 стадия - нет изменений;

I стадия - подозрение на наличие изменений (отсутствие конкретных изменений, нечеткость краев суставов);

II стадия – минимальные изменения (небольшие локальные области эрозий или склероза при отсутствии сужения, либо расширения суставной щели);

III стадия – безусловные изменения: умеренный или значительный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением щели, частичный анкилоз сустава;

IV стадия – далеко зашедшие изменения (полный анкилоз).

Оценку эффективности базисной терапии проводили с использованием критериев Американской Коллегии ревматологов–педиатров ACRpedi (American College of Rheumatology Pediatric, 1997 г.): учитывалось число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, СОЭ, общая оценка болезни врачом (с использованием ВАШ), оценка пациентом или его родителем общего состояния здоровья (с

использованием ВАШ), оценка качества жизни с помощью опросника SNAQ. Эффект от терапии в виде улучшения показателей ACRpedi на 50% или более считали удовлетворительным или хорошим (минимум 3 из 6).

### **2.3.2. Фармакотерапевтические режимы**

Пациентам группы ЮИА назначали базисную терапию на весь период наблюдения. Больные олиго- и полиартритом получали базисную иммуносупрессивную терапию метотрексатом в дозе 12-15 мг/м<sup>2</sup>/неделю. При артрите с энтезитом при наличии симптомов активного периферического артрита назначали сульфасалазин в суточной дозе 30-40 мг/кг. По показаниям пациентам дополнительно назначали симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) системно и местно, а также внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС) - бетаметазона. Пациентам с РеА назначалась антибактериальная терапия с учетом этиологии основного заболевания.

### **2.3.3. Исследование периферической крови**

Клинический анализ периферической крови с определением уровня гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы стандартными гематологическими методами.

### **2.3.4. Биохимическое исследование крови**

Биохимическое исследование с определением уровня общего белка, белковых фракций, концентрации мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, трансаминаз, ионизированного кальция в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов Вектор-Бест (Россия) в соответствии с инструкцией производителя на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20 («Thermo labsystem», Финляндия).

### **2.3.5. Иммунологический анализ крови**

Уровень ревматоидного фактора (РФ) класса М, суммарного РФ (IgM, IgG, IgA) оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА)

коммерческими тест-системами НПО «Диагностические системы» (Россия); уровень антител IgG к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) определяли методом твердофазного ИФА с использованием коммерческой тест-системы «Orgentec Diagnostics», (Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

### **2.3.6. Рентгенография суставов**

Рентгенография суставов проводилась на рентгенодиагностической цифровой системе с динамическим плоскопанельным детектором «Apollo DRF», 2009 г. (Италия) в стандартных проекциях [14, 33]. Для каждой локализации определялась эффективная эквивалентная доза (ЭЭД) 0,01 мЗв (для каждой проекции) и 0,1 мЗв для костей таза. С определением стадии по О. Steinbrocker (1949 г.) [31]:

I – околосуставной остеопороз;

II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;

III – остеопороз, сужение суставной щели, множественные эрозии + подвывихи суставов;

IV – признаки предыдущей стадии + фиброзный или костный анкилоз.

Исследование голеностопных суставов выполнено 10 пациентам (20 суставов), коленных суставов 57 пациентам (114 суставов), тазобедренных суставов и крестцово-подвздошных сочленений 27 пациентам (108 суставов), кистей 17 пациентам (34 кисти).

### **2.3.7. Магнитно-резонансная томография суставов**

МРТ суставов проводилась на аппарате Toshiba ExcelArt Vantage с напряженностью магнитного поля 1,5 Т (AGV) с четырехканальной системой, амплитуда градиентной системы 30мТ/м, скорость нарастания градиента 50мТ/м/сек. Использовались импульсные последовательности T1, T2, PDF-Sat. Все суставы исследовались в коронарных, сагиттальных и аксиальных сечениях, для крестцово-подвздошных сочленений в

полукокоронарной и полуаксиальной проекциях. Расстояние между срезами – 2,5-3,5 мм. Части пациентам проводилось исследование с контрастированием гадолинием («Омнискан» Amersham Health, (Ирландия), «Магневист» Bayer Schering AG, (Германия) в дозе 0,1 ммоль/кг или 0,2 мл/кг массы тела, внутривенно) в режиме T1-ВИ.

Для исследования различных локализаций суставов использовались специализированные приемные радиочастотные катушки:

- коленные суставы – квадратурная катушка;
- кисти – головная катушка (с оценкой обеих кистей одновременно);
- голеностопные суставы – квадратурная катушка для коленного сустава;
- для крестцово-подвздошных сочленений – спинальная квадратурная многоканальная катушка.

Противопоказаниями для проведения МРТ суставов были:

- наличие металлических имплантантов в теле;
- наличие кровоостанавливающих клипс на сосудах;
- клаустрофобия (боязнь замкнутого пространства);
- возраст до 5 лет (по причине необходимости медикаментозной седации).

Магнитно-резонансная томография проведена 55 пациентам ЮИА: из них больные олигоартритом составили 27, полиартритом - 17, артритом, ассоциированным с энтезитом - 11 человек. Средний возраст пациентов ЮИА составил  $10,7 \pm 0,5$  лет. Число обследованных больных РеА составило 11, их средний возраст -  $10,2 \pm 1,1$  лет. МРТ с контрастированием проводилось 39 пациентам.

Исследовано 43 коленных сустава, 2 голеностопных сустава, суставов кистей 10 пациентам и 22 крестцово-подвздошных сочленений.

### **2.3.8. Специальные методы исследования**

Оценка уровня ММП-2 (human MMP-2 Quantikine ELISA, R&D Systems, США) и ММП-9, TIMP – 1 (human platinum ELISA eBioscience, Австрия) в сыворотке крови и синовиальной жидкости стандартным методом

ИФА на анализаторе иммуноферментном «Hydro Flex», TECAN. Оптическая плотность определялась при длине волны 450нм, длина волны сравнения 620 нм.

Кровь для получения образцов сыворотки забирали во время взятия крови для рутинных исследований в стационаре после получения информированного согласия. Забор венозной крови, путем венепункции, осуществляли в утренние часы, натощак. При необходимости проведения пункции суставов с терапевтической и диагностической целью, при получении экссудата, забирали 1,5 мл синовиальной жидкости. Все манипуляции осуществлялись в асептических условиях, с использованием одноразовых инструментов. Полученные образцы крови и синовиальной жидкости центрифугировали при 1500 об/мин, в течение 15 минут для удаления клеток и фибрина, надосадов помещали в одноразовые пластиковые эппендорфы и хранили при  $t^{\circ} -20^{\circ}\text{C}$  с последующим оттаиванием при комнатной температуре перед непосредственным проведением анализа.

#### *Принцип метода иммуноферментного анализа*

Антитела к человеческой ММП-9 (ММП-2, ТИМП-1) адсорбированы в лунках микропланшета набора. При внесении в лунки микропланшета человеческая ММП-9 (ММП-2, ТИМП-1), присутствующая в образцах, стандартах и контролях, связывалась с антителами, адсорбированными в ячейках. Антитела к ММП-9 (ММП-2, ТИМП-1) конъюгированные с биотином, связывали молекулы человеческой ММП-9 (ММП-2, ТИМП-1), захваченные сорбированными в лунках антителами. После инкубации при промывке из ячеек удаляли не связавшиеся биотилированные анти-ММП-9 (анти-ММП-2, анти-ТИМП-1) антитела. В ячейки добавляли конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена, который связывал биотин, конъюгированный со вторыми антителами к человеческой ММП-9 (ММП-2,ТИМП-1).

После инкубации и промывки из ячеек удаляли не связавшийся ферментный конъюгат, и добавляли в ячейки субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Реакцию останавливали добавлением кислоты. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 450нм, которая была прямо пропорциональна концентрации человеческой ММП-9 (ММП-2,ТИМП-1), присутствующей в образцах. Итоговую концентрацию человеческой ММП-9 (ММП-2, ТИМП-1) в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта ММП-9 (ММП-2,ТИМП-1).

*Определение матриксной металлопротеиназы - 9 (ММП-9) (human platinum ELISA eBioscience, Австрия)*

Измерение уровня ММП-9 в сыворотки было проведено с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов (human MMP-9 Platinum ELISA, Австрия). Перед началом проведения теста в соответствии с рекомендациями производителя образцы сыворотки разводили в 10 раз, образцы синовиальной жидкости в 25 раз. Предел чувствительности набора 0,05 нг/мл.

*Определение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ -1 (ТИМП-1) (human TIMP-1 platinum ELISA eBioscience, Австрия)*

Измерение уровня ТИМП-1 в сыворотки было проведено с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов (human TIMP-1 Platinum ELISA, Австрия) в соответствии с рекомендациями производителя. Перед началом тестирования сыворотку крови разводили в 100 раз, синовиальную жидкость в 500 раз. Предел чувствительности набора 10 пг/мл.

*Определение матриксной металлопротеиназы - 2 (ММП-2) (human MMP-2 Quantikine ELISA, США)*

Измерение уровня ММП-2 в сыворотки было проведено с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов (human MMP-2 Quantikine ELISA, R&D Systems, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Перед началом тестирования сыворотку крови разводили в 10 раз, синовиальную жидкость в 50 раз. Предел чувствительности набора 0,016- 0,289 нг/мл.

### **2.3.9. Статистическая обработка полученных результатов**

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “Statistica for Windows 6.0”. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. Для выбора параметрических или непараметрических методов проверки статистических гипотез проводили проверку распределения признаков на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ . Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона и критерий Фишера [30]. Для оценки вероятности развития события использован метод отношения шансов (OR) посредством программного продукта «Statcalc».

## **ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ**

В главе представлена клинико-anamnestическая характеристика детей, больных ювенильными артритами (n=104). Основную группу составили дети с ЮИА (n=82), которые для дальнейшего анализа распределены по подгруппам:

- Олигоартикулярный вариант (n=43);
- Полиартикулярный вариант (n=24);
- Артрит, ассоциированный с энтезитом (n=15).

Группу сравнения составили пациенты с реактивным артритом (n=22).

### **3.1 Клиническая характеристика больных ЮИА**

Клиническая характеристика включенных в исследование детей представлена в табл. 5.

#### **3.1.1 Клиническая характеристика больных ЮИА с олигоартритом**

В состав данной подгруппы вошли 43 больных, средний возраст которых составил  $8,4 \pm 0,5$  лет (от 1,1 до 16,7 лет, табл. 5). В данной подгруппе преобладали мальчики - 55,8% (n=24). Возраст дебюта заболевания среди пациентов составил  $5,7 \pm 0,5$  лет, при этом начало заболевания в дошкольном возрасте (до 6 лет) отмечалось в 53,5%. На момент включения в исследование длительность заболевания в среднем составила  $23,9 \pm 4,2$  мес.

Анализ анамнестических данных показал, что у 62,8% (27 человек) матерей пациентов данной подгруппы отмечались различные отклонения во время беременности, такие как токсикоз, гестоз, угроза прерывания беременности (20,9%), анемия, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода, обострение хронической патологии (пиелонефрит). Масса при рождении у детей данной

подгруппы в среднем составила 3370,0±551,5г. Недоношенным родился 1 ребенок с массой 1570 г.

Таблица 5

Клиническая характеристика групп

Группы  Показатель		ЮИА (n=82)			РеА (n=22)	Контроль (n=20)
		Олигоартрит (n=43)	Полиартрит (n=24)	Артрит с энтезитом (n=15)		
Возраст, лет (M± m)		8,4± 0,5**	10,5± 0,9**	14,9± 0,5	8,9± 0,9	9,6± 0,9
Пол (м/д) (%)		55,8/44,2	8/16	9/6	14/8	8/12
Стаж болезни, мес. (M±m)		23,9± 4,2	47,1± 8,9*	26,4± 6,5*	2,6± 0,4	-
Возраст дебюта болезни, лет (M±m)		5,7± 0,5**	6,2± 0,8**	12,7± 0,6	8,8± 0,9	-
Степень активности	Неактивная	23,3	12,5	-	-	-
	Низкая	37,2	12,5	46,6	63,6	-
	Умеренная	34,8	45,8	-	27,3	-
	Высокая	4,6	29,2	53,3	9,0	-
РФ «+»		-	25,0	-	-	-
АМЦВ«+»		30,2	29,1	13,3	22,7	-
Поражение глаз		11,6	8,3	13,3	-	-

Примечание: \*- p<0,05 при сравнении с показателями в подгруппе больных олигоартритом; \*\* -p<0,05 при сравнении с показателями в подгруппе больных артритом с энтезитом.

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) 1 степени отмечалась у двоих детей. Конъюгационная желтуха в первый месяц жизни развилась у двоих пациентов. В дальнейшем в течение первого года жизни у пациентов выявлялись признаки перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) -16,3%, диагноз атопического дерматита имел 1 пациент.

Структура сопутствующей соматической патологии обследованных пациентов представлена в таблице 6. Наиболее часто встречалась патология ЛОР органов - у 51,1% пациентов, представленная в основном хроническим тонзиллитом, ринофарингитом, реже аденоидами 1-2 степени. Патология ЖКТ отмечалась в 11,6% случаев, проявлялась в основном гастритом и гастродуоденитом. Аллергическая патология зарегистрирована у троих пациентов: аллергический ринит (n=1), атопический дерматит (n=2).

Таблица 6

Сопутствующие заболевания у пациентов ЮИА с олигоартритом

Нозологическая форма	Число больных	
	n	%
Заболевания ЖКТ	5	11,6
Заболевания ЛОР органов	22	51,1
Неврологическая патология	4	9,3
Патология мочевыводящей системы	2	4,6
Эндокринная патология	3	6,9
Аллергические заболевания	3	6,9
Малые аномалии развития сердца (ПМК 1ст, АРХ)	7	16,2

Признаки синдрома диспластического развития имели 53,5% детей (n=23), из них у половины отмечался синдром гипермобильности суставов.

Отягощенность наследственного анамнеза по ревматическим заболеваниям отмечалась у 6 пациентов (14,0%).

Среднее число пораженных суставов составило  $2,2 \pm 0,1$ . В структуре пораженных суставов преобладали коленные (95,3%) и голеностопные суставы (23,3%). Локализация пораженных суставов представлена на рис. 5.

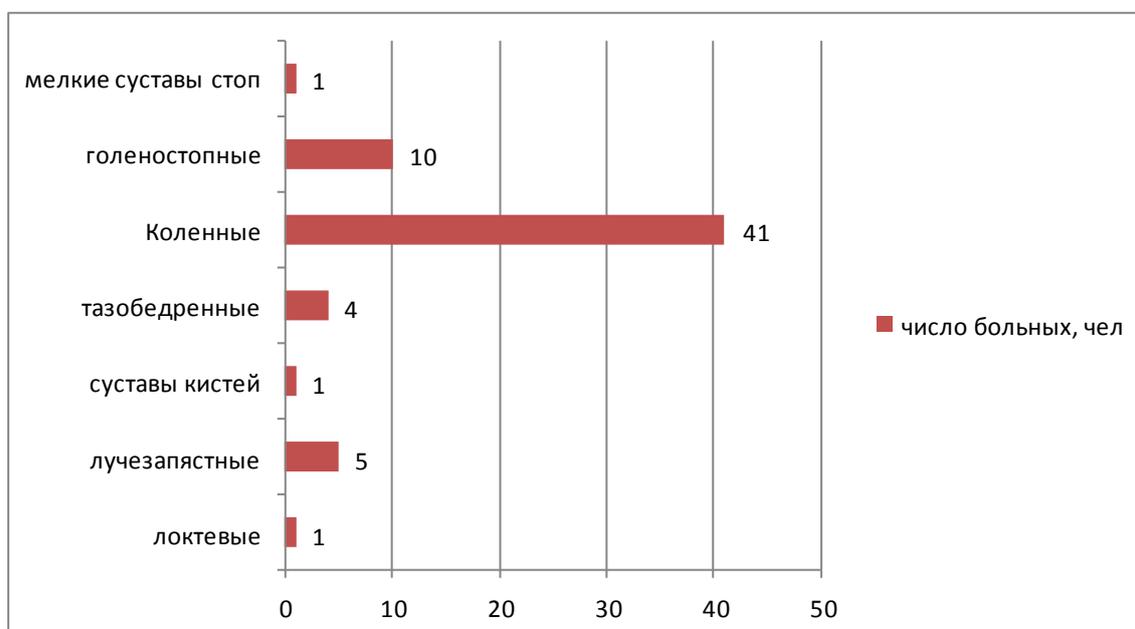


Рис. 5. Количество и локализация пораженных суставов при олигоарткулярном варианте ЮИА

Утреннюю скованность в суставах отмечали более половины пациентов (83,7%,  $n=36$ ), длительность которой варьировала от 10 минут до 5 часов, в среднем при осмотре составляла  $34,7 \pm 9,5$  мин.

Активность заболевания по DAS28 была в основном низкой (от 2,6 – до 3,2) и умеренной (3,2-5,1) степени и отмечалась с одинаковой частотой у 37,2% ( $n=15$ ) и 34,8% ( $n=15$ ) соответственно. Высокую активность заболевания ( $>5,1$ ) имели - 4,6% ( $n=2$ ) пациентов. Показатель активности DAS28  $< 2,6$  отмечался у 23,3% ( $n=10$ ).

Серопозитивными по АМЦВ были 30,2% ( $n=13$ ) больных. Положительные значения ревматоидного фактора имели 3 пациента, в

процессе наблюдения через 1 – 3 месяца данный маркер у них нормализовался, что позволило включить их в данную подгруппу.

Пациенты подгруппы имели функциональный класс по O. Steinbrocker 1 и 2, выраженных функциональных нарушений 3 и 4 класса не отмечалось.

Внесуставные проявления были представлены в основном поражениями глаз (передний увеит, либо панувеит) - 11,6% (n=5) пациентов. У двоих пациентов увеит диагностирован в процессе наблюдения после развития артрита, у троих увеит предшествовал суставному синдрому (в двух случаях, развившись за год до него, у 1 мальчика двусторонний увеит развился за 9 лет до начала артрита, с постепенным развитием осложнений в виде катаракты и глаукомы). Три пациента с поражением глаз нуждались в оперативном лечении осложнений увеита. Такие экстраартикулярные проявления, как анемия и гепатоспленомегалия наблюдались у троих пациентов данной подгруппы.

Рентгенологические изменения согласно классификации по O. Steinbrocker в 16,3% случаях соответствовали 0 стадии, 39,5% - 1 стадии, у 44,2% пациентов – 2 стадии.

Базисную терапию иммуносупрессантами – болезнь модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) пациентам назначали на весь период наблюдения. Назначали метотрексат в дозе 12-15 мг/м<sup>2</sup>/неделю. Для улучшения переносимости метотрексата пациенты получали фолиевую кислоту в дозе 1мг/сут, 5 дней в неделю, кроме дня приема метотрексата.

Потребность в назначении симптоммодифицирующих препаратов в виде НПВС была у 23,3% больных (n=10). Детям старше 5 лет назначался диклофенак в дозе 2-3 мг/кг/сут в 2-3 приема и нимесулид по 5мг/кг/сут в 2-3 приема, дети младше 5 лет принимали ибупрофен 30-40 мг/кг/сут в 3 приема.

Трое детей с высокой лабораторной и клинической активностью, нуждались в терапии ГКС одновременно с БМАРП, получали преднизолон из расчета 0,3-1,0 мг/кг/сут в 1-2 приема, в утренние часы.

При выраженной экссудации в полость сустава с целью достижения быстрого и большего противовоспалительного ответа проводили артроцентез наиболее активного сустава с введением в него бетаметазона в дозе 1,0мл для коленных суставов и 0,5 мл для голеностопных и лучезапястных суставов 5 пациентам. Перед введением препарата по возможности эвакуировался избыток синовиальной жидкости.

Через 6 месяцев 72,4% пациентов данной подгруппы имели удовлетворительный и хороший эффект терапии ( $ACR_{pedi} \geq 50\%$ ).

### **3.1.2 Клиническая характеристика больных ЮИА подгруппы полиартрита**

В данную подгруппу вошли 24 пациента, средний возраст на момент включения в исследование составил  $10,5 \pm 0,9$  лет (от 2,8 до 17,9 лет). Преобладали девочки 66,6% (n=16). Средний возраст начала заболевания составил  $6,2 \pm 0,85$  лет, при этом, в 58,3% (n=14) дебют пришелся на возраст до 6 лет, девочек среди них зарегистрировано 64,3%. Средний стаж заболевания составил  $47,1 \pm 8,9$  мес.

При анализе анамнестических данных выяснилось, что отклонения во время течения беременности такие как токсикоз, гестоз, ХФПН, ХВГП, угроза прерывания беременности, анемия отмечались у 75,0% матерей детей данной подгруппы. У одной из матерей во время беременности отмечался токсикоз, ХФПН, анемии, а во втором триместре ей же потребовалась аппендэктомия, ребенок родился с синдактилией пальцев стоп. Масса при рождении детей данной подгруппы в среднем составила  $3475,0 \pm 472,8$ г. Все дети родились доношенными. В первые месяцы после рождения у 6 детей отмечались признаки ППЦНС, у одного пациента до года сохранялась

физиологическая коммуникация в предсердной перегородке – открытое овальное окно с последующим самостоятельным закрытием.

В структуре сопутствующей соматической патологии преобладали ЛОР-заболевания – 30,0%, представленные в основном хроническим тонзиллитом, ринофарингитом. Патология ЖКТ отмечалась у 20,8% пациентов в форме гастрита и гастродуоденита. Чуть реже, в 16,7%, встречалась аллергия, у одного из данных пациентов бронхиальная астма сочеталась с поллинозом. В табл. 7 представлена структура соматической патологии у больных ЮИА с полиартритом.

Таблица 7

Сопутствующие заболевания у пациентов ЮИА с полиартритом

Нозологическая форма	Число больных	
	n	%
Заболевания ЖКТ	5	20,8
Заболевания ЛОР органов	7	30,0
Неврологическая патология	1	4,1
Патология мочевыводящей системы	1	4,1
Эндокринная патология	1	4,1
Аллергические заболевания	4	16,7
Малые аномалии развития сердца (ПМК 1ст, АРХ)	1	4,1

Признаки синдрома диспластического развития имели 25,0% детей (n=6), также имевшие проявления гипермобильности суставов. Отягощенность наследственного анамнеза по ревматическим заболеваниям отмечалась у 6 пациентов (25,0%).

Количество пораженных суставов в среднем составило 12,0±1,9. Чаще вовлекались, как и при олигоартикулярном варианте, коленные суставы

(87,5%), с одинаковой частотой поражались лучезапястные (75,0%) и суставы кистей (75,0%). Более чем у половины пациентов вовлекались голеностопные суставы. Боли и ограничения движений в шейном отделе позвоночника отмечали 20,8 % (n=5) пациентов. Локализация пораженных суставов представлена на рисунке 6.



Рис. 6. Количество и локализация пораженных суставов при полиартикулярном варианте ЮИА

Жалобы на утреннюю скованность при осмотре предъявляли более половины пациентов (91,6%, n=22), длительность которой варьировала от 10 минут до 5,5 часов, в среднем составляла  $102,5 \pm 20,3$  мин.

Активность заболевания по DAS28 в данной подгруппе преобладала умеренная (3,2-5,1) у 45,8% (n=11) и высокая (>5,1) степени у 29,2% (n=7). Низкая степень активности DAS28 от 2,6 – до 3,2 и неактивная стадия заболевания  $DAS28 < 2,6$  отмечались с одинаковой частотой у 12,5% (n=3).

Серопозитивными по РФ были 25,0% (n=6) пациентов, чаще отмечались повышенные значения АМЦВ - в 29,2% (n=7). Сочетание положительных значений данных маркеров установлено у 16,6% (n=4).

Более половины пациентов (66,7%) имели второй функциональный класс по O. Steinbrocker, функциональная способность суставов сохранена у 20,8 % больных, 3 класс функциональных нарушений с ограничением способности к самообслуживанию отмечался у 2 (8,3%) пациентов, выраженные нарушения функции суставов соответствующие 4 классу имела одна пациентка, нуждающаяся в посторонней помощи, передвигающаяся при помощи инвалидного кресла.

У двух пациентов, позитивных по РФ и АМЦВ, отмечалось поражение глаз. Одному из них к моменту взятия под наблюдение уже удалили оба хрусталика, у другой пациентки увеит развился в процессе наблюдения.

Среди пациентов данной подгруппы 91,7% имели те или иные изменения на рентгенограммах. Чаще это были проявления 2 стадии по O. Steinbrocker - 41,6% больных, из них у 46,0% визуализировались эрозии, 1 рентгенологическая стадия диагностирована в 25,0% случаях, 3 стадия у 16,7%, а 4 стадия - у 8,3% пациентов.

Все пациенты данной подгруппы получали БМАРП. Базисную терапию метотрексатом получали 18 человек (75,0%), в дозе в дозе 12-15 мг/м<sup>2</sup>/неделю, также с применением фолиевой кислоты.

Вследствие длительно персистирующей высокой клинической и гуморальной активности заболевания в дополнение к базисной терапии метотрексатом 3 пациентов получали ГКС перорально в поддерживающей дозировке 0,3 мг/кг/сут по преднизолону.

Потребность во внутрисуставном введении бетаметазона была у 3 пациентов по 0,5 мл.

НПВС внутрь принимали 19 пациентов, что составило 79,2%, в основном это были нимесулид и диклофенак в описанных выше дозировках. Местную терапию НПВС в виде аппликаций гелей, реже мазей, получали 41,6% пациентов.

Через 6 месяцев 65,0% пациентов данной подгруппы имели удовлетворительный и хороший эффект терапии ( $ACR_{pedi} \geq 50\%$ ).

### **3.1.3 Клиническая характеристика больных подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом**

Подгруппу составили 15 человек, среди которых преобладали мальчики – 56,2% (n=9), средний возраст на момент включения в исследование составил  $14,9 \pm 0,5$  лет (от 9,0 до 17 лет). Возраст дебюта заболевания среди пациентов составил  $12,7 \pm 0,6$  лет, при этом в одном случае начало заболевания пришлось на возраст 7 лет с периферической симптоматики, у остальных детей заболевание манифестировало в возрасте старше 12 лет. С аксиальной симптоматики заболевание дебютировало у 20,8% больных (n=5), все они были мальчиками. При включении в исследование аксиальная форма заболевания сохранялась у 16,6% (n=4). На момент включения в исследование длительность заболевания в среднем составила  $26,4 \pm 6,5$  мес.

Анализ анамнестических данных показал, что у матерей половины (50,0%) пациентов данной подгруппы отмечались различные отклонения во время беременности, такие как токсикоз, гестоз, обострение хронической соматической патологии. Масса при рождении в среднем составила  $3279,4 \pm 156,3$  г. Недоношенным родились двое мальчиков и одна девочка. Конъюгационная желтуха развилась у 1 ребенка. В первые месяцы жизни проявления ППЦНС отмечались у 1 ребенка.

В структуре сопутствующей соматической патологии, как и в предыдущих двух группах, преобладали ЛОР заболевания - в 50,0% случаев. Аллергическая патология отмечалась в 28,6% случаях. Структура сопутствующих заболеваний представлена в табл. 8.

Признаки синдрома диспластического развития имели 3 (20,0%) детей. Отягощенность наследственного анамнеза по ревматическим заболеваниям отмечалась у 5 пациентов (33,3%).

Среднее число пораженных суставов -  $4,0 \pm 2,9$ . Поражение крестцово-подвздошных сочленений отмечалось у 93,3% пациентов, у одного пациента был выявлен энтезит без рентгенологических признаков сакроилиита. Вовлечение периферических суставов было представлено в основном коленными, реже тазобедренными. Локализация пораженных суставов представлена на рис. 7.

Таблица 8

Сопутствующие заболевания у пациентов подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом

Нозологическая форма	Число больных	
	n	%
Заболевания ЖКТ	2	13,3
Заболевания ЛОР органов	7	46,6
Неврологическая патология	2	13,3
Патология мочевыводящей системы	2	13,3
Эндокринная патология	1	6,6
Аллергические заболевания	4	26,6
Малые аномалии развития сердца (ПМК 1ст, АРХ)	2	13,3

Утреннюю скованность отмечали более половины пациентов – 60,0% (n=9), длительность которой варьировала от 20 минут до 3 часов, в среднем при осмотре составляла  $27,3 \pm 11,7$  мин. Болезненность при пальпации энтезисов возникала у 53,3% (n=8).

Так как предполагается, что именно из этой подгруппы ЮИА в дальнейшем формируется значительная часть больных спондилоартритом,

оценку активности проводили по индексу активности BASDAI. Более половины пациентов имели показатели высокой степени активности - BASDAI  $\geq 4$  - 53,3% (n=8), низкая активность BASDAI  $< 4$  установлена у 46,6% (n=7).

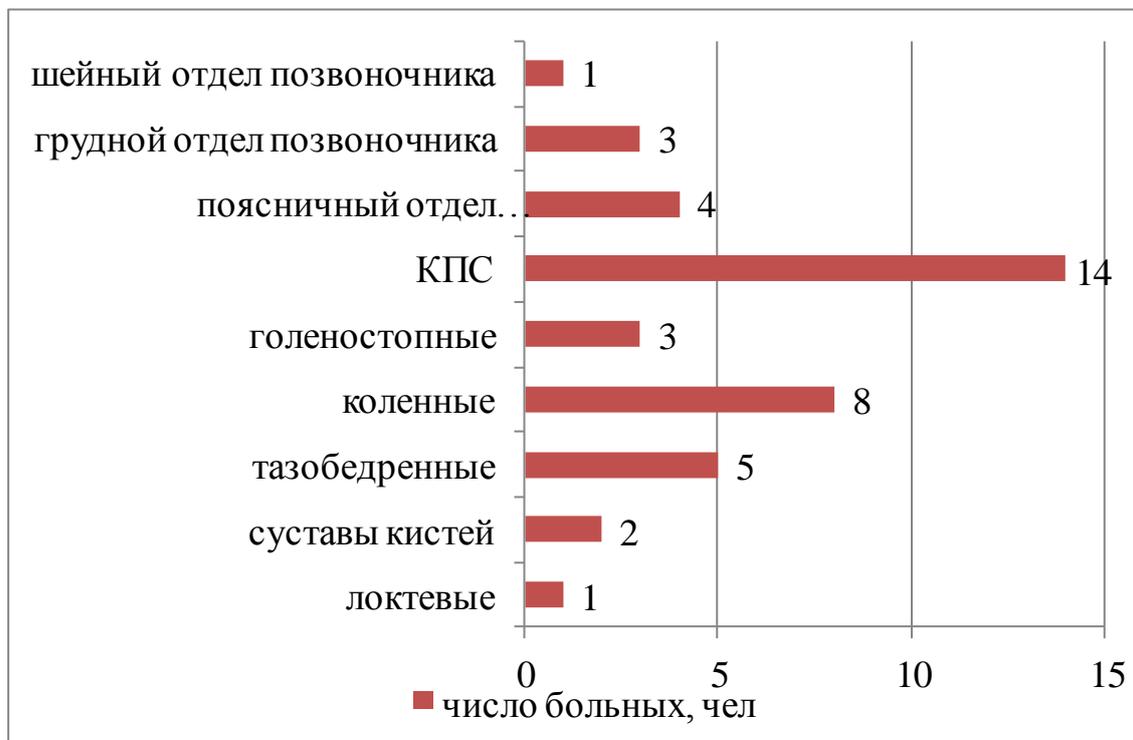


Рис. 7. Количество и локализация пораженных суставов при артрите, ассоциированном с энтезитом (Сокращение: КПС – крестцово-подвздошные сочленения)

Все пациенты были серонегативными по РФ и лишь двое имели положительные значения АМЦВ, не превышающие 50,0 Ед/мл.

Более половины пациентов (57,1%) имели функциональный класс по О. Steinbrocker – 2-й, остальные – 1-й, выраженных функциональных нарушений 3 и 4 класса не отмечалось.

Поражение глаз в виде увеита отмечалось у 2 (13,3%) пациентов.

В данной подгруппе рентгенологическую стадию выставляли в соответствии с изменениями в крестцово-подвздошных сочленениях по Kellgren (1982г.). Более половины пациентов имели 2 рентгенологическую

стадию (60,0%, n=9), 3 стадию – 33,3% (n=5), 1 стадию – один пациент (6,7%) имеющий отягощенный семейный анамнез по болезни Бехтерева (анкилозирующему спондилиту) и типичную воспалительную боль в спине.

Все пациенты данной подгруппы получали НПВС per os. Основная часть пациентов получала диклофенак и нимесулид в описанных выше дозировках, реже, дети старше 15 лет, получали мелоксикам 7,5-15 мг/сут.

Базисную терапию метотрексатом получали трое пациентов в дозе 15-20 мг/м<sup>2</sup>/нед, остальные - сульфасалазин при выраженном периферическим артритом, в дозе 30 мг/кг/сут.

Пациенты с поражением глаз находились под наблюдением офтальмолога и получали местное лечение в виде глазных капель НПВС, ГКС.

Через 6 месяцев 57,0% пациентов данной подгруппы имели удовлетворительный и хороший эффект терапии (ACRpedi≥50%).

### **3.2 Клиническая характеристика больных реактивным артритом**

Группу сравнения составили 22 пациента, из них 8 девочек и 14 мальчиков, средний возраст которых был 8,9±0,94 лет. Возраст появления первых симптомов болезни в среднем - 8,8 ±0,96 лет, чаще артрит развивался через 2-4 недели после перенесенной носоглоточной инфекции. Этиологической причиной артрита являлись: *Chlamidia trachomatis*, *pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Yersinia enterocolitica*.

Из анамнестических данных установлено, что у 63,6% матерей пациентов отмечались различные отклонения во время беременности, чаще всего - угроза прерывания беременности (36,4%), реже - проявления гестоза, ХФПН, ХВГП. Масса при рождении у детей в среднем составила 3450,0±386,9г. Все дети родились доношенными.

С задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) 2 степени родился один ребенок. Конъюгационная желтуха развилась у 1 пациента. В течение первого года жизни у одного пациента выявлялись признаки перинатального поражения центральной нервной системы. Один мальчик родился с полидактилией.

Структура сопутствующей соматической патологии обследованных пациентов представлена в табл. 9. Чаще, как и в группе детей с ЮИА, встречалась патология ЛОР органов - у 36,4% пациентов, представленная в основном хроническим тонзиллитом, ринофарингитом, реже аденоидами 1-2 степени. Достаточно часто среди детей данной группы встречалась патология мочевыделительной системы, такие отклонения как удвоение ЧЛС, уретрит, с такой же частотой отмечались эндокринные нарушения в виде ожирения 1 степени, гипоталамического синдрома, йододефицитного состояния. Аллергической патологией страдал один пациент.

Таблица 9

Сопутствующие заболевания у пациентов больных реактивным артритом

Нозологическая форма	Число больных	
	n	%
Заболевания ЖКТ	1	4,5
Заболевания ЛОР органов	2	9,0
Неврологическая патология	1	9,3
Патология мочевыводящей системы	4	18,1
Эндокринная патология	4	18,1
Аллергические заболевания	1	4,5
Малые аномалии развития сердца (ПМК 1ст, АРХ)	1	4,5

Примечание: n-количество пациентов

Признаки синдрома гипермобильности суставов отмечались у 45,5% пациентов. Отягощенность наследственного анамнеза по ревматическим заболеваниям отмечалась у 8 пациентов (36,3%).

Заболевание протекало преимущественно в форме асимметричного моно-олигоартрита, среднее число пораженных суставов составило  $2,0 \pm 0,79$ . В структуре пораженных суставов преобладали коленные (90,9%,  $n=20$ ), реже поражались тазобедренные, голеностопные суставы. В одном случае заболевание было представлено поражением только правого локтевого сустава. Локализация пораженных суставов представлена на рисунке 8.

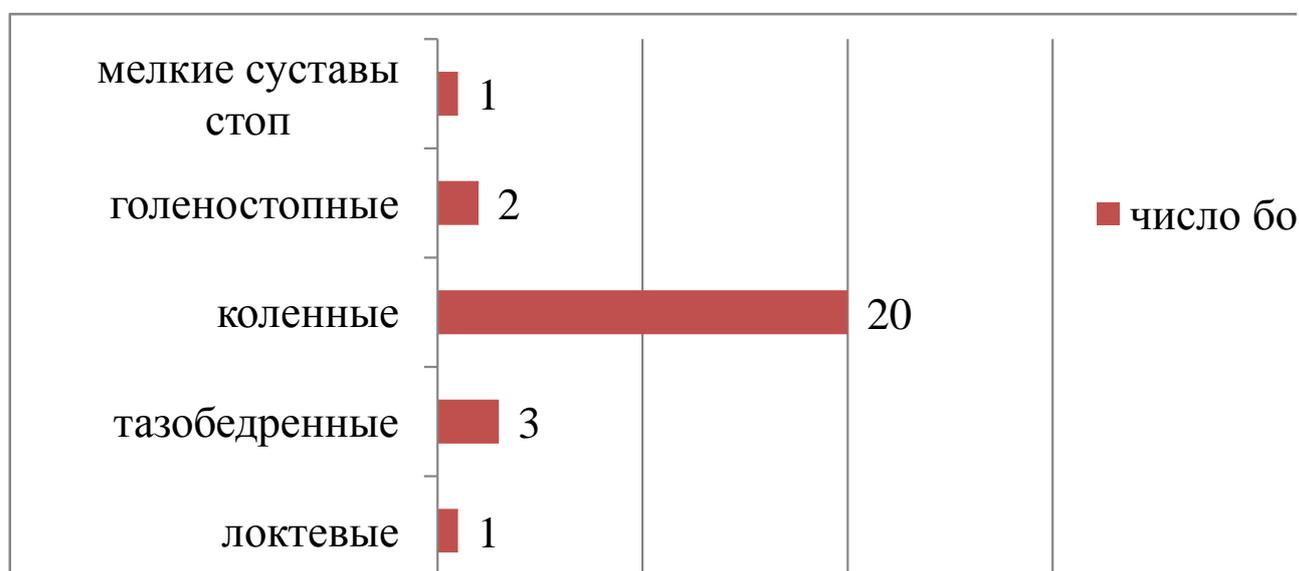


Рис. 8. Количество и локализация пораженных суставов при реактивном артрите

Утреннюю скованность отмечали 40,9% пациентов ( $n=9$ ), длительность которой варьировала от 10 минут до 1 часа, в среднем при осмотре составляла  $12,9 \pm 3,04$  мин, и у троих пациентов превышала 30 минут.

Среди пациентов группы РеА низкая степень активности была самой частой и составила 63,6% ( $n=14$ ), умеренная активность отмечена у 27,3% ( $n=6$ ) пациентов, высокая степень активности была у 2 пациентов (9,0%).

Повышенные значения АМЦВ отмечались у 22,7% (n=5) пациентов РеА. Серонегативными по РФ были все больные РеА.

Пациенты данной группы в основном не имели функциональных нарушений суставов, 2 класс О. Steinbrocker с ограничением функции суставов без нарушения способности к самообслуживанию имели 7 (31,8%) пациентов, выраженных функциональных нарушений 3 и 4 класса не отмечалось.

Рентгенологические изменения ограничивались признаками отека мягких тканей вокруг воспаленного сустава, в единичных случаях отмечался околосуставной остеопороз.

С целью элиминации артритагенной инфекции 15 пациентов получали антибактериальную терапию с учетом чувствительности. Для симптоматического лечения явлений артрита применяли НПВС у всех пациентов как перорально (диклофенак, нимесулид, ибупрофен), так и местно в виде аппликаций. В одном случае, при выраженной лабораторной и клинической активности к лечению пришлось подключить ГКС системно (метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут по преднизолону).

### **3.3. Характеристика основных лабораторных параметров у больных ЮИА и РеА**

В табл. 10 отражены основные лабораторные параметры периферической крови у пациентов исследуемых групп. Показатели СОЭ у пациентов с ЮИА в среднем составили  $15,7 \pm 1,61$  мм/ч, повышенные значения отмечены у 41,4% (n=34), причем у 94,1% из них в пределах от 15 до 60 мм/ч. В подгруппе олигоартрита уровень СОЭ варьировал от 2 мм/ч до 60 мм/ч (в среднем  $15,2 \pm 2,17$  мм/ч) и у 39,5% пациентов превышал 15 мм/ч. При полиартикулярном течении чаще отмечалось повышение уровня СОЭ, который в среднем составил  $16,7 \pm 3,03$  мм/ч и варьировал от 3,0 мм/ч до 56,0 мм/ч, в 45,8% случаях превышая 15,0 мм/ч. Наименее выраженное

повышение СОЭ отмечено в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, уровень которого в среднем составил  $12,3 \pm 2,47$  мм/ч (от 2 мм/ч до 24 мм/ч), и у 71,0% не превышал 20 мм/ч. Статистически значимых различий уровня СОЭ у пациентов подгрупп ЮИА не отмечено ( $p > 0,05$ ). При РеА у пациентов уровень СОЭ варьировал от 2 мм/ч до 56 мм/ч (в среднем  $11,7 \pm 2,47$  мм/ч) и из них у 31,8% ( $n=7$ ) превышал 15 мм/ч, лишь один пациент имел выраженную гуморальную активность со значением СОЭ 56 мм/ч, которая в процессе лечения нормализовалась. Количество тромбоцитов в группе ЮИА в среднем составило  $276,0 \pm 11,66$  тыс, различий внутри подгрупп ЮИА, а также при сравнении с группой РеА не получено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 10

Основные лабораторные параметры периферической крови  
больных ЮИА и РеА

Группы		Лейкоциты ( $10^9$ /л)	Тромбоциты (тыс)	СОЭ (мм/ч)	Нв (г/л)
ЮИА	Олигоартрит	$7,3 \pm 0,64$	$293,0 \pm 20,64$	$15,7 \pm 2,45$	$122,6 \pm 2,28$
	Полиартрит	$6,7 \pm 0,55$	$264,4 \pm 14,63$	$18,2 \pm 3,08$	$116,0 \pm 1,99^*$
	Артрит с энтезитом	$6,0 \pm 0,37$	$258,3 \pm 23,73$	$11,4 \pm 2,03$	$132,5 \pm 3,47^{* \#}$
	Всего	$6,9 \pm 0,36$	$276,0 \pm 11,66$	$15,7 \pm 1,61$	$122,5 \pm 1,58$
Реактивный артрит		$7,2 \pm 0,62$	$276,7 \pm 17,28$	$12,0 \pm 2,62$	$127,7 \pm 2,22^{**}$

Примечание: Нв- гемоглобин; \* -  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой олигоартрита; #- $p < 0,05$  при сравнении с группой полиартрита; \*\*- $p < 0,05$  при сравнении с группой ЮИА.

Тромбоцитоз отмечен у 8,5% ( $n=7$ ) пациентов и был более характерен для пациентов с полиартритом. Средний уровень гемоглобина при ЮИА

составил  $122,5 \pm 1,58$  г/л и был ниже, чем при РеА  $127,7 \pm 2,22$  г/л ( $p < 0,05$ ). Наиболее низкий уровень гемоглобина имели больные полиартритом ( $116,0 \pm 1,99$  г/л), тогда как пациенты с артритом, ассоциированным с энтезитом, имели в среднем более высокие показатели  $132,5 \pm 3,47$  г/л ( $p < 0,05$ ). Среднее количество лейкоцитов во всех группах не превышали норму. Лейкоцитоз (до  $19,7 \cdot 10^9$ /л) был у 19,5% пациентов группы ЮИА, и отмечался в основном в подгруппах полиартрита и олигоартрита, причем чаще при олигоартрите ( $p < 0,05$ ). В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, лейкоцитоз не отмечался. Низкий уровень лейкоцитов ( $< 4,0$ , но  $> 3,0 \cdot 10^9$ /л) имели 12,5% подгруппы полиартрита и 1 пациент (6,6%) с артритом, ассоциированным с энтезитом.

Данные иммунологических параметров представлены в таблице 11.

Таблица 11

Показатели РФ и АМЦВ в сыворотке крови у больных ЮИА и РеА

Группы		РФ (МЕ/мл)	РФ <sup>1</sup> (МЕ/мл)	АМЦВ (ЕД/мл)	АМЦВ <sup>1</sup> (ЕД/мл)
ЮИА	Олигоартрит	$11,3 \pm 3,81^*$	$72,3 \pm 21,48$ (n=3)	$31,6 \pm 14,74$	$63,7 \pm 36,44^{\$}$ (n=13)
	Полиартрит	$22,1 \pm 10,48$	$68,8 \pm 36,73$ (n=6)	$22,7 \pm 4,66$	$46,1 \pm 9,57$ (n=7)
	Артрит с энтезитом	$6,1 \pm 1,39^*$	-	$12,9 \pm 3,16^{**}$	$35,5 \pm 12,95$ (n=2)
	Всего	$13,5 \pm 3,73$	$85,0 \pm 24,90$ (n=9)	$25,0 \pm 7,22$	$55,5 \pm 21,50$ (n=22)
Реактивный артрит		$6,9 \pm 1,46^*$	-	$28,7 \pm 12,73$	$76,8 \pm 44,39$ (n=5)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой полиартрита; \*\* -  $p = 0,05$  при сравнении с подгруппой олигоартрита; <sup>\$</sup> -  $p < 0,05$  при сравнении с

подгруппой полиартрита; <sup>1</sup> - средние уровни у пациентов позитивных по данному показателю, n-количество пациентов с повышенным уровнем показателя; Сокращения: РФ – ревматоидный фактор, АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину.

Положительные значения РФ при включении в исследование определялись в сыворотке крови у 10,9% пациентов с ЮИА (n=9), в подгруппе полиартрита в 25,0% случаев (n=6) и в 6,9% (n=3) при олигоартрите. Повышенные значения РФ, имевшиеся у 3 пациента (6,9%) подгруппы олигоартрита, были отмечены впервые и в процессе наблюдения, через 1 – 3 месяца нормализовались, что позволило включить их в данную подгруппу. Средний уровень РФ был минимальным при РеА и артрите, ассоциированном с энтезитом ( $p < 0,05$ ).

Наибольшие значения АМЦВ были у пациентов подгруппы олигоартрита ( $31,6 \pm 14,74$  ЕД/мл), наименьшие при артрите, ассоциированном с энтезитом ( $12,9 \pm 3,16$  ЕД/мл) ( $p < 0,05$ ). Серопозитивными по АМЦВ ( $> 20,0$  ЕД/мл) были 30,2% (n=13) больных олигоартритом, значения которого в среднем составили  $63,7 \pm 36,4$  ЕД/мл. Повышенные значения АМЦВ в подгруппе полиартрита были у 29,2% (n=7), средний уровень которых составил  $46,1 \pm 9,5$  ЕД/мл. В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, 13,3% (n=2) имели положительные значения АМЦВ, не превышающие 50,0 ЕД/мл. При РеА повышенные значения АМЦВ отмечались у 22,7% (n=5) пациентов РеА, средние значения АМЦВ у них достигали  $76,8 \pm 44,39$  ЕД/мл (от 21,8 до 252,8 ЕД/мл).

В процессе наблюдения у 60,0% (n=3) позитивных по АМЦВ пациентов суставной синдром рецидивировал в течение 6 месяцев. Сочетание положительных значений РФ и АМЦВ установлено у 16,6% (n=4) пациентов подгруппы полиартрита.

### **Резюме:**

1. При анализе анамнестических данных отмечено, что более половины матерей в каждой группе имели патологическое течения беременности. Высокий удельный вес сопутствующей хронической ЛОР патологии отмечен среди всех пациентов. Отягощенность наследственного анамнеза по ревматическим заболеваниям во всех группах подтверждает участие генетических факторов в формировании артритов у детей.
2. При анализе суставной локализации вовлеченной в патологический процесс установлено, что коленные суставы поражались у более половины пациентов в подгруппах ЮИА и при РеА.
3. Частота поражения глаз выше в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом.
4. При включении в исследование более половины пациентов с ЮИА отмечали утреннюю скованность и, наиболее выраженной она была у пациентов подгруппы полиартрита. Больные реактивным артритом имели минимальную длительность утренней скованности в сравнении с группой ЮИА.
5. У пациентов подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом, преобладала периферическая форма заболевания.
6. Наиболее выраженные изменения со стороны периферической крови отмечались в подгруппах полиартрита и олигоартрита, менее выраженная гуморальная активность была характерна для пациентов подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом. Повышенные значения РФ характерны только для пациентов с полиартритом.
7. Определение повышенных значений АМЦВ при РеА имеет неблагоприятный прогноз в отношении рецидивирования суставного синдрома, что требует динамического наблюдения в отношении этих пациентов.

## **ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ**

### **4.1. Роль ММП-2, ММП-9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 при артритах у детей**

Матриксные металлопротеиназы относятся к «индуцируемым» ферментам, синтез, секреция и активация которых происходит с участием провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 [36, 32]. В нормальных условиях ММП секретируются клетками в незначительном количестве [32], однако, при РА ММП обнаруживаются в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке и сыворотке крови пациентов в повышенных значениях [36]. Что касается матриксных металлопротеиназ, то в последнее время их рассматривают как один из основных медиаторов деградации хрящевой ткани при РА и ЮИА.

Для выявления уровней ММП-2, ММП-9, ТИМП -1 при ЮИА у пациентов данные показатели определялись в сыворотке крови и в синовиальной жидкости. В подгруппе ЮИА с энтезитом экссудация в полость сустава была незначительной, либо вообще отсутствовала, по этой причине синовиальной жидкости не получено.

#### **4.1.1. Оценка уровня ММП-2 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в группах ЮИА и РеА**

На момент исследования пациенты подгрупп артрита с энтезитом ( $15,0 \pm 0,7$  лет) и полиартрита ( $12,9 \pm 1,1$  лет) были старше пациентов с олигоартритом и РеА ( $p < 0,001$ ). Минимальный возраст дебюта заболевания был у детей с олигоартритом  $4,3 \pm 0,7$  лет, максимальный – при артрите с энтезитом  $12,5 \pm 0,8$  лет. Максимальная длительность заболевания установлена при полиартрите  $48,0 \pm 13,0$  мес ( $p < 0,001$ ). Активность

заболевания по DAS28 была также наибольшей среди детей подгруппы полиартрита  $4,6 \pm 0,3$ , достоверно превышала таковую у больных олигоартритом ( $p=0,001$ ). Средние показатели BASDAI в подгруппе артрита с энтезитом соответствовали высокой активности заболевания и составили  $4,1 \pm 0,5$ . Длительность утренней скованности, как и число пораженных суставов, были максимальными при полиартрите ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно), что еще раз подтверждает более тяжелое течение данного варианта артрита (табл. 12).

Как видно из данных, отраженных в табл. 13, уровень ММП-2 в сыворотке крови был достоверно выше в группах больных ювенильным артритом (РеА, ЮИА в целом), чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). При анализе подгруппы ЮИА, ассоциированного с энтезитом, не установлено различий данного показателя с контрольной группой. Между подгруппами ЮИА достоверных различий также не получено.

Установлены значительно более высокие уровни ММП-2 в синовиальной жидкости, по сравнению с данным показателем в сыворотке крови у всех пациентов. Так, в группе ЮИА средние значения ММП-2 в синовиальной жидкости были в 3,4 раза выше, чем в сыворотке крови. В подгруппах ЮИА различий по уровню ММП-2 в синовиальной жидкости не получено. Контрольные значения ММП-2 в синовиальной жидкости в связи с этическими моментами обследования ребенка не получены. По данным литературы имеются единичные исследования, отражающие концентрацию ММП-2 в синовиальной жидкости у здоровых пациентов. Так, по результатам I. Tchvetverikov et al. (2004) уровень ММП-2 в синовиальной жидкости был в 3 раза выше, чем в сыворотке крови ( $17,0$  U/мл и  $5,6$  U/мл соответственно), при этом показатель ММП-2 в синовиальной жидкости был достоверно ниже у здоровых пациентов в сравнении со средними показателями в группе РА и остеоартроза у взрослых ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно) [103].

Таблица 12

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов исследуемых групп с определением ММП-2 в сыворотке крови

Параметры	Подгруппы ЮИА			Группа ЮИА (n=45)	Группа РеА (n=14)
	Олиго-артрит (n=22)	Поли-артрит (n=13)	Артрит с энтезитом (n=10)		
Мальчики/девочки (%)	54,5/45,4	30,7/69,2	50,0/50,0	46,6/53,3	78,5/21,4
Возраст на момент исследования (лет)	8,6±3,1	12,9±1,1 <sup>*#</sup>	15,0±0,7 <sup>**</sup>	10,1±0,6 <sup>&amp;</sup>	7,1±1,3
Возраст дебюта (лет)	4,3±0,7 <sup>†</sup>	5,0±1,2 <sup>†</sup>	12,5±0,8 <sup>&amp;</sup>	6,0±0,6	7,0±1,3 <sup>††</sup>
Стаж заболевания (мес)	24,0±5,0 <sup>#</sup>	48,0±13,0 <sup>#</sup> *	19,0±9,5 <sup>#</sup>	24,0±5,6 <sup>&amp;</sup>	2,0±0,5
DAS28	2,7±0,2	4,6±0,3 <sup>**</sup>	-	3,2±0,2 (олиго- и полиартрит)	2,5±0,2 <sup>£</sup>
BASDAI	-	-	4,1±0,4	-	-
Число пораженных суставов	2,0±0,1 <sup>†</sup>	9,0±3,2 <sup>†*</sup>	4,0±0,7	3,0±1,3 <sup>&amp;</sup>	2,0±0,2 <sup>†</sup>
Утренняя скованность (мин)	20,0±13,1 <sup>£</sup>	180,0±31,2	20,0±17,3 <sup>£</sup>	30,0±13,5 &	15,0±0,7 <sup>£</sup>

Примечание: n-количество пациентов;

#p < 0,001 при сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни);

&  $p < 0,05$  при сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни);

†  $p < 0,001$  при сравнении с подгруппой артрита с энтезитом (U-теста Манна Уитни);

††  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой артрита с энтезитом (U-теста Манна Уитни);

\* $p < 0,001$  при сравнении с подгруппой олигоартрита (U-теста Манна Уитни);

\*\* $p = 0,001$  при сравнении с подгруппой олигоартрита (U-теста Манна Уитни);

£  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой полиартрита (U-теста Манна Уитни).

Таблица 13

Содержание ММП-2 (нг/мл) в сыворотке крови и синовиальной жидкости  
детей исследуемых групп

Показатели	Группа ЮИА	Подгруппы ЮИА			Группа РеА	Группа контроля
		Олиго-артрит	Поли-артрит	Аритрит с энтезитом		
ММП-2 в сыворотке крови	322,4±14,5** (n=45)	332,9±18,6** (n=23)	312,4±23,5** (n=13)	228,7±41,5 (n=9)	303,5±25,8** (n=14)	240,5±9,5 (n=20)
ММП-2 в синовиальной жидкости	1105,9±156,4 (n=10)	1127,8±179,1 (n=8)	1268,8±254,7 (n=2)	-	967,3±116,6 (n=2)	-

Примечание: n – количество исследованных образцов;

\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с группой контроля (U-теста Манна Уитни).

В табл. 14 приведены средние значения ММП-2 в зависимости от возрастных периодов. При РеА пациентов в возрасте от 11 до 14 лет не было.

Средние значения ММП-2 (нг/мл) в сыворотке крови и синовиальной жидкости в различных возрастных подгруппах

Показатели Возрастные группы	Группа ЮИА		Группа РеА		Группа контроля
	ММП-2 в сыворотке крови	ММП-2 в синовиальной жидкости	ММП-2 в сыворотке крови	ММП-2 в синовиальной жидкости	ММП-2 в сыворотке крови
1-6 лет	315,3±78,4 (n=4)	682,4±331,7 (n=2)	314,4±68,1 (n=5)	-	243,7±11,1 (n=5)
6-11 лет	328,1±16,9* (n=18)	1508,9±157,9 (n=5)	311,3±15,3 (n=6)	850,7 (n=1)	245,9±19,5 (n=6)
11-14 лет	305,3±39,8 (n=7)	-	-	-	185,0±20,3 (n=4)
14-18 лет	337,4±34,9 (n=6)	1084,0 (n=1)	266,0±21,1 (n=3)	1084,0 (n=1)	240,8±46,7 (n=5)

Примечание: n-количество детей;

\*-p<0,05 по сравнению с группой контроля (U-теста Манна Уитни).

Согласно полученным данным, достоверные различия средних значений ММП-2 в сыворотке крови установлены только в возрастной группе с 6 до 11 лет и касались ЮИА и группы контроля. Возрастных различий уровня ММП-2 в сыворотке крови внутри клинических групп не выявлено. У девочек с ЮИА, ассоциированным с энтезитом (n=5), средний

уровень ММП-2 в сыворотке крови был в 1,5 раза ниже, чем у мальчиков. В других клинических группах, в том числе и контрольной, гендерных различий по уровню ММП-2 не установлено. Отмечено, что средние показатели ММП-2 достоверно не различались в зависимости от степени активности по DAS28 (для ЮИА олиго- и полиартикулярного) и BASDAI (для пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом).

При анализе данных периферической крови пациентов ЮИА, позитивных по РФ и АМЦВ, установлена прямая корреляция между уровнем тромбоцитов и ММП-2 в сыворотке крови ( $R=1,0$ ,  $p=0,04$ ). При положительных значениях только АМЦВ в группе ЮИА, уровень ММП-2 в сыворотке крови коррелировал со значениями тромбоцитов и лейкоцитов ( $R=0,83$ ,  $p=0,005$ ;  $R=0,75$ ,  $p=0,019$  соответственно). Внутри подгрупп ЮИА показатели периферической крови не были связаны с уровнем ММП-2 в сыворотке крови и синовиальной жидкости.

При РеА уровень ММП-2 в синовиальной жидкости был в 3,2 раза выше данного показателя в сыворотке крови. Следует отметить, что у девочек средний уровень ММП-2 в сыворотке крови был незначительно (в 1,2 раза) ниже, чем у мальчиков.

Зависимость уровня ММП-2 от степени активности при РеА не установлена. Показана положительная корреляция значений ММП-2 в сыворотке крови с концентрацией эозинофилов в периферической крови (рис. 12). При положительных значениях АМЦВ концентрация ММП-2 в сыворотке крови негативно коррелировала с уровнем лейкоцитов в периферической крови ( $R=-0,9$ ,  $p=0,04$ ).

#### **4.1.2. Оценка уровня ММП-9 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в группах ЮИА и РеА**

При включении в исследование пациенты в подгруппе артрита с энтезитом были старше больных других подгрупп -  $15,0 \pm 0,7$  лет.

Минимальный возраст дебюта заболевания установлен у детей с олиго- и полиартритом ( $5,0\pm 0,8$  и  $5,0\pm 1,1$  лет соответственно). Стаж заболевания был максимальным в подгруппе полиартрита и в среднем составил  $36,0\pm 11,1$  месяцев.

Наиболее высокая активность заболевания по DAS28 ( $3,7\pm 0,3$ ) и максимальное количество пораженных суставов ( $7,0\pm 2,7$ ) отмечались также при полиартрите. Длительность утренней скованности при артрите с энтезитом и РеА достоверно не различалась и была выше в подгруппах полиартрита и олигоартрита ( $p < 0,05$ ) – табл. 15.

Как видно из данных, отраженных в табл. 16, уровень ММП-9 в сыворотке крови был достоверно выше в группах ювенильного артрита (РеА, ЮИА в целом), чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ), и не различался в подгруппах ЮИА.

Содержание ММП-9 в синовиальной жидкости при ЮИА было в целом в 7,8 раза выше, чем в сыворотке крови. По подгруппам ЮИА различий в значениях ММП-9 в синовиальной жидкости не установлено.

В исследовании I.Tchetverikov *et al.* (2004) среди здоровых добровольцев уровень ММП-9 в синовиальной жидкости был значительно ниже данного показателя в сыворотке крови и составил в среднем 0,1 (0,07-0,18) U/мл и 2,1(1,6-2,6) U/мл соответственно. При РА у взрослых уровень ММП-9 в синовиальной жидкости был в 40 раз, а в сыворотке крови в 2 раза выше значений контрольной группы ( $p < 0,001$ ) [103].

В табл. 17 представлено распределение средних значений ММП-9 в различных возрастных группах. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень ММП-9 в сыворотке крови в контрольной группе, а также у больных ЮИА и РеА не зависел от возраста.

Таблица 15

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов исследуемых групп с определением ММП-9 в сыворотке крови

Показатели	Группа ЮИА (n=50)	Подгруппы ЮИА			Группа РеА (n=15)
		Олигоартрит (n=25)	Полиартрит (n=15)	Артрит с энтезитом (n=10)	
Мальчики/ Девочки (%)	46,0/54,0	52,0/48,0	33,3/66,7	50,0/50,0	60,0/40,0
Возраст на момент исследования (лет)	9,4±0,5 <sup>##</sup>	8,3±0,6 <sup>†</sup>	9,3±1,1 <sup>††</sup>	15,0±0,7	7,8±1,0 <sup>†</sup>
Возраст дебюта (лет)	6,0±0,6	5,0±0,8 <sup>†</sup>	5,0±1,1 <sup>††</sup>	12,5±0,8	7,0±1,0 <sup>††</sup>
Стаж заболевания (мес)	24,0±4,5 <sup>#</sup>	15,0±4,4 <sup>#</sup>	36,0±11,1 <sup>#</sup>	24,0±9,4 <sup>#</sup>	2,0±0,4
DAS28	3,0±0,2	2,7±0,2 <sup>**</sup>	3,7±0,3	-	2,7±0,2 <sup>**</sup>
BASDAI	-	-	-	3,95±0,3	-
Число пораженных суставов	3,0±1,1 <sup>##</sup>	2,0±0,1 <sup>*†</sup>	7,0±2,6	4,0±0,7 <sup>*</sup>	2,0±0,1 <sup>*</sup>
Утренняя скованность (мин)	20,0±11,1 <sup>##</sup>	20,0±11,5 <sup>##</sup>	30,0±28,8 <sup>††##</sup>	10,0±6,4	15,0±4,1

Примечание: n-количество пациентов;

#p< 0,001 при сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни);

##p<0,05 при сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни);

†  $p < 0,001$  при сравнении с подгруппой артрита с энтезитом (U-теста Манна Уитни);

††  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой артрита с энтезитом (U-теста Манна Уитни);

\* $p < 0,001$  при сравнении с подгруппой полиартрита (U-теста Манна Уитни);

\*\* $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой полиартрита (U-теста Манна Уитни).

Таблица 16

Содержание ММП-9 (нг/мл) в сыворотке крови и синовиальной жидкости в исследуемых группах

Показатель	Группа ЮИА	Подгруппы ЮИА			Группа РеА	Контроль
		Олиго-артрит	Поли-артрит	Артрит с энтезитом		
ММП-9 в сыворотке крови	270,0±	218,6±	365,4±	289,5±	189,6±	63,6±
	31,1 (n=49)	44,1 (n=26)	48,0 <sup>#</sup> (n=14)	81,7 <sup>#</sup> (n=9)	37,7 (n=15)	4,4* (n=20)
ММП-9 в синовиальной жидкости	2110,0±	2158,8±	1153,7±		1765,4±	
	230,2 (n=10)	164,6 (n=8)	996,3 (n=2)	-	482,2 (n=2)	-

Примечание: n - количество исследованных образцов;

\* -  $p < 0,001$  в сравнении с другими группами (U-теста Манна Уитни);

#-  $p < 0,05$  в сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни).

При сравнении клинических групп выявлено, что во всех возрастных группах больных ЮИА средние значения ММП-9 в сыворотке крови и синовиальной жидкости достоверно отличались от соответствующих показателей в группе контроля. При РеА достоверность различий между

данными показателями была в возрастных группах 1-6 лет и 6 -11 лет в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ).

Таблица 17

Средние значения ММП-9 (нг/мл) в сыворотке крови и синовиальной жидкости в различных возрастных группах

Показатель Возрастные группы	Группа ЮИА		Группа РеА		Группа контроля
	ММП-9 в сыворотке крови	ММП-9 в синовиальной жидкости	ММП-9 в сыворотке крови	ММП-9 в синовиальной жидкости	ММП-9 в сыворотке крови
1-6 лет	370,0± 64,3 <sup>*#</sup> (n=6)	1058,7± 901,3 (n=2)	189,55± 15,7 <sup>*</sup> (n=5)	-	65,8±8,9 (n=5)
6-11 лет	256,2± 56,5 <sup>**</sup> (n=22)	2268,8± 164,9 (n=6)	192,5± 52,6 <sup>**</sup> (n=9)	2247,5 (n=1)	57,48±5,7 (n=6)
11-14 лет	441,0± 94,9 <sup>*</sup> (n=6)	2150,0 (n=1)	-	-	45,6±8,2 (n=4)
14-18 лет	276,2± 93,4 <sup>*</sup> (n=6)	1200,3 (n=1)	173,7± 65,1 (n=2)	1283,2 (n=1)	43,1±2,5 (n=5)

Примечание: n- количество пациентов;

\*- $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля (U-теста Манна Уитни);

\*\* - $p < 0,001$  по сравнению с группой контроля (U-теста Манна Уитни);

#- $p < 0,05$  в сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни).

Отмечены различия в уровне ММП-9 в сыворотке крови в возрастном периоде с 1 до 6 лет между группами ЮИА и РеА ( $p < 0,05$ ).

У девочек из группы ЮИА содержание ММП-9 в сыворотке крови было в 1,7 раз выше, а в подгруппе с полиартритом в 1,8 раз выше, чем у мальчиков ( $p = 0,06$ ).

При олигоартикулярном течении ЮИА средние значения ММП-9 в синовиальной жидкости были в 9,8 раз выше, чем в сыворотке крови, а при полиартрите в 3 раза выше. В исследовании Ярыгиной Е.С. (2005) показан обратный результат: у пациентов с артритами (ЮИА, РеА) в синовиальной жидкости уровень ММП-9 был ниже, чем в сыворотке крови. Однако, данные Gianelli G. et al. указывают на большую концентрацию ММП-9 в синовиальной жидкости, чем в сыворотке крови при РА взрослых [63].

Значения уровня гемоглобина (г/л) в периферической крови и уровня ММП-9 в сыворотке крови негативно коррелировали при поли- и олигоартикулярном вариантах ЮИА ( $R = -0,57$ ,  $p = 0,04$  и  $R = -0,33$ ,  $p = 0,046$  соответственно). Отмечена положительная корреляция содержания ММП-9 в сыворотке крови с содержанием моноцитов периферической крови при полиартрите ( $R = 0,55$ ,  $p = 0,04$ ). При олигоартрите уровень тромбоцитов в крови отрицательно коррелировал с ММП-9 в сыворотке крови ( $R = -0,47$ ,  $p = 0,03$ ).

Пациенты, течение артрита у которых характеризовалось выраженными экссудативными проявлениями со стороны суставов, демонстрировали более высокие значения ММП-9 в сыворотке крови, чем в группе контроля. Установлена отрицательная взаимосвязь ММП-9 в сыворотке крови у данных пациентов с уровнем СОЭ, содержанием тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови ( $R = -0,9$ ;  $R = -0,67$ ;  $R = -0,86$ ,  $p < 0,05$ ). При полиартрите вовлечение большего количества суставов в

патологический процесс сопровождалось более высокими значениями ММП-9 в сыворотке крови ( $R=0,86$ ,  $p=0,002$ ).

По данным литературы известно, что при воспалительных заболеваниях суставов, таких как РА, ОА, ЮИА, ММП-9 вовлечен в процесс деградации и деструкции суставного хряща [42]. По нашим данным при эрозивном течении ЮИА олигоартрита уровень ММП-9 в сыворотке крови был в 2 раза выше, чем при неэрозивном.

У пациентов с РеА ММП-9 был выше в сыворотке крови, чем в группе контроля ( $p<0,001$ ), а также был достоверно ниже в сравнении с данным показателем подгрупп полиартрита и артрита, ассоциированного с энтезитом ЮИА ( $p<0,05$ ). При РеА установлена умеренная отрицательная корреляция сывороточного уровня ММП-9 и количества лейкоцитов в периферической крови ( $R=-0,55$ ,  $p=0,039$ ). С уровнем СОЭ данный показатель коррелировал положительно, но не достоверно ( $R=0,33$ ,  $p=0,24$ ).

#### **4.1.3. Оценка уровня ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в исследуемых группах**

ТИМП являются белками, которые препятствуют активности ММП при связывании в молярном соотношении 1:1 с образованием стойких, нековалентных комплексов [32, 42]. Экспрессия ТИМП индуцируется внешним воздействием и регулируется такими провоспалительными цитокинами как ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и некоторыми факторами роста [63].

Хотя ТИМП-зависимое ингибирование матриксных металлопротеиназ является наиболее изученным свойством ТИМП, недавно установлено, что ТИМП участвует в стимулировании пролиферации клеток, в тканевой дифференцировке, регулировании апоптоза и ингибировании ангиогенеза [63, 82].

Среди известных четырех представителей ТИМП наибольший интерес представляет ТИМП-1, который является наиболее универсальным в

отношении большинства матричных металлопротеиназ [110]. ТИМП-1 вырабатывается соединительнотканными клетками и макрофагами. Мишенью воздействия для него являются матричные металлопротеиназы []. Дисбаланс продукции ТИМП-1 и матричных металлопротеиназ играет важную роль при РА [86].

Возраст на момент включения в исследование, как и возраст дебюта были максимальными в подгруппе больных артритом с энтезитом -  $14,1 \pm 0,9$  лет и  $12,0 \pm 1,1$  лет соответственно. Самый длительный стаж заболевания установлен при полиартрите  $37,0 \pm 13,1$  мес, достоверность различий по данному показателю достигнута только при его сравнении с группой РеА ( $p < 0,001$ ).

Среди больных полиартритом активность заболевания по DAS28 была средней  $4,5 \pm 0,4$ , в других подгруппах – низкой ( $< 3,2$  и  $> 2,6$ ) ( $p < 0,001$ ). Число пораженных суставов и длительность утренней скованности были самими высокими при полиартрите  $7,0 \pm 3,8$  и  $60,0 \pm 31,5$  мин соответственно (табл. 18).

В нашем исследовании уровень ТИМП-1 в сыворотке крови был достоверно выше при любом варианте воспалительного артрита (ЮИА, РеА), чем у здоровых детей ( $p < 0,001$ ). В подгруппах ЮИА и РеА различий в показателях ТИМП-1 не получено (табл. 19).

Установлено, что уровень ТИМП-1 в синовиальной жидкости в сотни раз превышал средние значения данного показателя в сыворотке крови.

В синовиальной жидкости различий по средним значениям ТИМП-1 в группах ЮИА и РеА не получено ( $p > 0,05$ ).

В табл. 20 приведены средние значения ТИМП-1 в клинических группах, в зависимости от возраста пациентов.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов исследуемых групп с определением ТИМП-1 в сыворотке крови

Показатели	Группа ЮИА (n=42)	Подгруппы ЮИА			Группа РеА (n=14)
		Олиго-артрит (n=23)	Поли-артрит (n=13)	Артрит с энтезитом (n=6)	
Мальчики/ Девочки (%)	54,7/64,2	47,8/52,2	38,5/61,5	50,0/50,0	71,4/28,6
Возраст на момент исследования (лет)	9,3±0,6	8,3±0,6 <sup>††</sup>	11,2±1,1	14,1±0,9	7,9±1,3 <sup>††</sup>
Возраст дебюта (лет)	5,5±0,6 <sup>#</sup>	5,0±0,7 <sup>††#</sup> #	5,0±1,1 <sup>††</sup>	12,0±1,1	7,4±1,4
Стаж заболевания (мес)	15,0±5,6	13,5±5,1 <sup>#</sup>	37,0±13,1 <sup>#</sup>	14,0±15,6 <sup>#</sup>	1,5±0,5
DAS28 (олиго- и полиартрит)	3,2 ±0,2	2,8±0,2 <sup>*</sup>	4,5±0,4	-	2,7±0,2 <sup>*</sup>
BASDAI	-	-	-	3,95±0,76	-
Число пораженных суставов	3,0±1,2 <sup>##</sup>	2,0±0,1 <sup>*†</sup>	7,0±3,8 <sup>††</sup>	4,0±1,0 <sup>##</sup>	2,0±0,3 <sup>**</sup>
Утренняя скованность (мин)	30,0±13,4	20,0±10,6 <sup>**</sup>	60,0±31,5	25,0±27,9	15,0±4,1 <sup>**</sup>

Примечание: n- количество пациентов;

#p< 0,001 при сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни);

##p<0,05 при сравнении с группой РеА (U-теста Манна Уитни);

† p<0,001 при сравнении с подгруппой артрита с энтезитом (U-теста Манна Уитни);

†† p<0,05 при сравнении с подгруппой артрита с энтезитом (U-теста Манна Уитни);

\*p< 0,001 при сравнении с подгруппой полиартрита (U-теста Манна Уитни);

\*\*p< 0,05 при сравнении с подгруппой полиартрита (U-теста Манна Уитни).

Таблица 19

Содержание ТИМП-1 (пг/мл) в сыворотке крови и синовиальной жидкости в исследуемых группах

Показатель	Группа ЮИА	Подгруппы ЮИА			Группа РеА	Группа контроля
		Олиго-артрит	Поли-артрит	Артрит с энтезитом		
ТИМП-1 в сыворотке крови	544,0±	547,5±	543,0±	518,0±	435,5±	156,6±
	34,8** (n=42)	48,1** (n=24)	68,7** (n=13)	55,3** (n=9)	48,3** (n=14)	37,9 (n=20)
ТИМП-1 в синовиальной жидкости	379000,0±	379000,0±	417500,0±	-	293000,0±	322000 &
	61823,2 (n=9)	74501,9 (n=7)	145000,0 (n=2)		86000,0 (n=2)	(n=15)

Примечание: n - количество исследованных образцов

\*\* - p<0,001 в сравнении с группой контроля (U-теста Манна Уитни)

&- данные взяты из исследования I. Tchetverikov et al. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 881- 883, где представлены результаты исследования

сыворотки крови и синовиальной жидкости 15 здоровых добровольцев в возрасте  $47,5 \pm 11,9$  лет, включенных в контрольную группу. Средний уровень ТИМП-1 в сыворотке крови был 445 (428-627) нг/мл, в синовиальной жидкости 322 (0-1478) нг/мл и достоверно не различались (ELISA, Bioscience. UK) [103].

Таблица 20

Средние значения ТИМП-1 (пг/мл) в сыворотке крови и синовиальной жидкости в различных возрастных группах

Показатели Возрастные группы	Группа ЮИА		Группа РеА		Группа контроля
	ТИМП-1 в сыворотке крови	ТИМП-1 в синовиальной жидкости	ТИМП-1 в сыворотке крови	ТИМП-1 в синовиальной жидкости	ТИМП-1 в сыворотке крови
1-6 лет	$363,0 \pm 80,7^*$ (n=7)	$767500,0$ (n=1)	$527,5 \pm 50,37^{*\#}$ (n=5)	-	$161,95 \pm 63,3$ (n=5)
6-11 лет	$585,5 \pm 48,8^{**}$ (n=18)	$379000,0 \pm 55235,3$ (n=5)	$463,0 \pm 92,2^*$ (n=6)	$379000,0$ (n=1)	$156,6 \pm 3,6$ (n=6)
11-14 лет	$743,5 \pm 108,6^*$ (n=6)	$417500,0 \pm 145000,0$ (n=2)	-	-	$156,6 \pm 5,1$ (n=4)
14-18 лет	$418,0 \pm 120,3^*$ (n=5)	$207000,0$ (n=1)	$294,5 \pm 47,3^*$ (n=4)	$278000,2$ (n=1)	$156,6 \pm 10,23$ (n=5)

Примечание: n- количество пациентов;

\*- $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля (U-теста Манна Уитни);

\*\*-\* $p < 0,001$  по сравнению с группой контроля (U-теста Манна Уитни);

# $p < 0,05$  при сравнении с возрастной группой с 14-18 лет внутри группы РеА (U-теста Манна Уитни).

Во всех возрастных группах уровень ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости у больных ЮИА и РеА оказался выше контроля. Различия по полу в сывороточном уровне ТИМП-1 отмечались только в подгруппе ЮИА полиартрита. У девочек он был в 2,6 раза выше, чем у мальчиков ( $p = 0,019$ ). При ЮИА, протекающем с поражением глаз, уровень ТИМП-1 в сыворотке крови был достоверно ниже ( $p = 0,03$ ).

Установлена отрицательная взаимосвязь длительности утренней скованности и сывороточных показателей ТИМП-1 в подгруппе больных с полиартритом ( $R = -0,64$ ,  $p = 0,01$ ). При олигоартрите со стажем заболевания более 6 мес уровень ТИМП-1 в сыворотке крови позитивно коррелировал с возрастом пациентов ( $R = 0,54$ ,  $p = 0,017$ ). При ЮИА олигоартикулярном течении содержание ТИМП-1 в сыворотке крови было выше у пациентов с неактивным течением заболевания ( $DAS28 < 2,6$ ), и достоверно ниже - при низкой степени активности -  $DAS28$  от 2,6 до 3,2 ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе полиартикулярного варианта ЮИА значения  $DAS28$  и ТИМП-1 в сыворотке крови отрицательно коррелировали между собой ( $R = -0,69$ ,  $p = 0,009$ ). В группе ЮИА (олиго- и полиартрита) уровень ТИМП-1 в сыворотке крови значительно различался при неактивном течении заболевания и высокой степени активности и составил, соответственно  $249,0 \pm 78,5$  пг/мл и  $763,0 \pm 77,6$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Установлена позитивная взаимосвязь ТИМП-1 в сыворотке крови с уровнем гемоглобина (г/л) ( $R = 0,87$ ,  $p = 0,01$ ) в подгруппе ЮИА полиартрита, и негативная зависимость между этими показателями - в группе больных олигоартритом, позитивном по АМЦВ ( $R = -0,82$ ,  $p = 0,04$ ). При

серонегативном по АМЦВ варианте олигоартрита ТИМП-1 в сыворотке крови был ниже при повышенных значениях СОЭ ( $>12$  мм/ч) ( $R=-0,77$ ,  $p<0,05$ ).

У пациентов группы РеА уровень ТИМП-1 в сыворотке крови отрицательно коррелировал с возрастом начала заболевания: чем в более раннем возрасте манифестировала болезнь, тем выше был уровень ТИМП-1 ( $R=-0,64$ ,  $p=0,01$ ). В этой же группе уровень ТИМП-1 в сыворотке крови был ниже при высокой лабораторной активности и отрицательно коррелировал с СОЭ (мм/ч) ( $R=-0,87$ ,  $p<0,01$ ). Установлена отрицательная корреляция ТИМП-1 в сыворотке крови и количеством эритроцитов в периферической крови ( $R=-0,59$ ,  $p=0,03$ ). Чем выше была степень активности в данной группе, тем ниже значения ТИМП-1 в сыворотке крови ( $R=-0,67$ ,  $p=0,01$ ).

#### **4.1.4. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 с клинико-лабораторными показателями при ЮИА и РеА**

При сравнительном анализе ММП-9 и его физиологического ингибитора установлено, что при высоких значениях уровня ММП-9 в сыворотке крови, превышающем контроль значительно, содержание ТИМП-1 в сыворотке крови было низким, а в синовиальной жидкости - повышенным ( $R=-0,51$  и  $R=0,81$  соответственно,  $p<0,05$ ).

Уровень ММП-9 в сыворотке крови позитивно коррелировал с ММП-2 в сыворотке крови, ТИМП-1 в синовиальной жидкости, негативно - с ТИМП-1 в сыворотке крови, а уровень ММП-9 в синовиальной жидкости зависел от ТИМП-1 в сыворотке крови при олигоартрите (рис. 9).

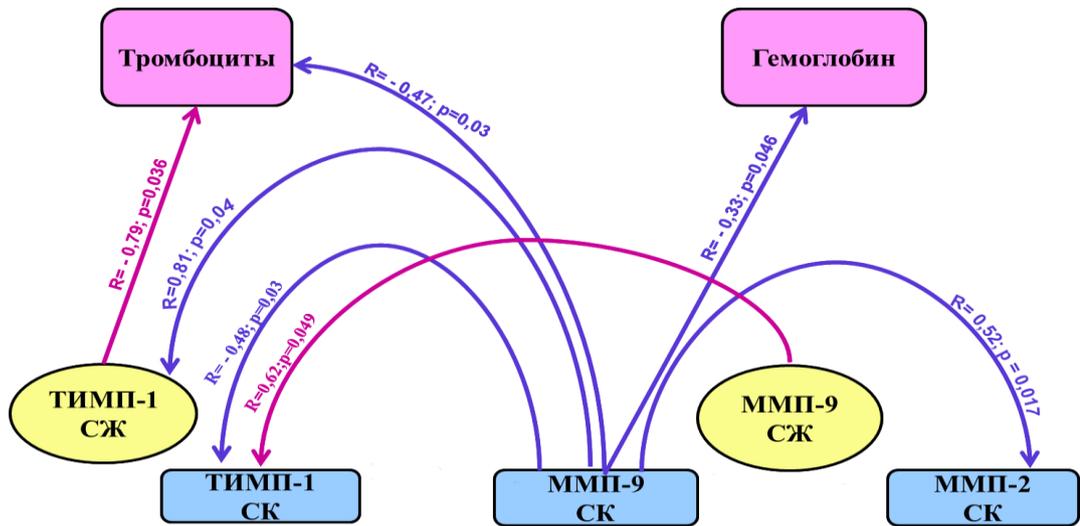


Рис. 9. Результат корреляционного анализа (взаимосвязи изучаемых параметров и показателей периферической крови) в подгруппе олигоартрита

При анализе зависимости изучаемых показателей и клинических параметров подгруппы полиартрикулярного варианта ЮИА установлена взаимосвязь только с уровнями ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови (рис. 10.)

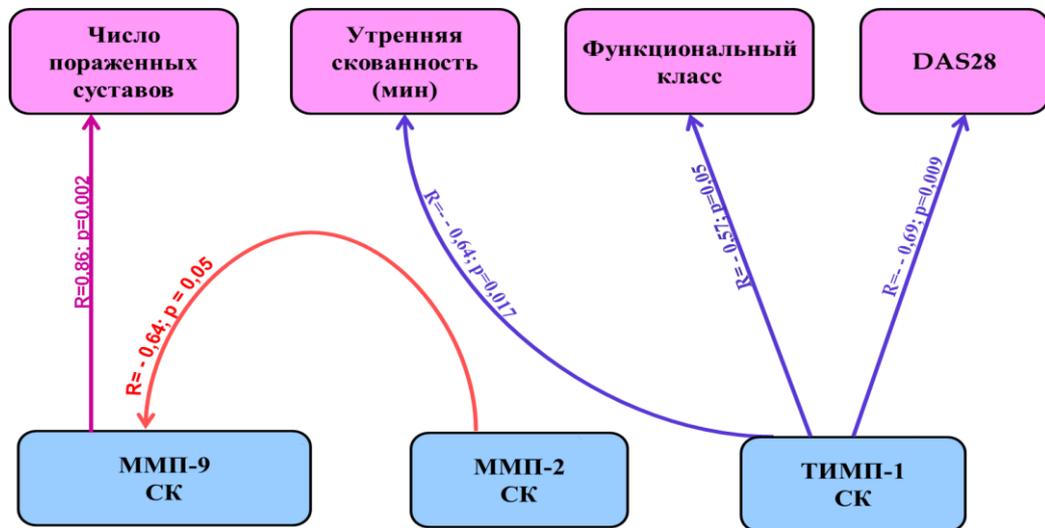


Рис. 10. Результаты корреляционного анализа (взаимосвязи клинических параметров и изучаемых показателей) в подгруппе полиартрита

Статистически значимые корреляции лабораторных параметров и изучаемых показателей при полиартикулярном варианте ЮИА были установлены для ТИМП-1 в сыворотке крови с количеством гемоглобина (г/л) и СОЭ (мм/ч), а также ММП-9 в сыворотке крови с моноцитами ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и гемоглобином (г/л) периферической крови. Уровень ММП-2 в сыворотке крови отрицательно коррелировал с ММП-9 в сыворотке крови с минимальной статистической достоверностью (рис. 11).

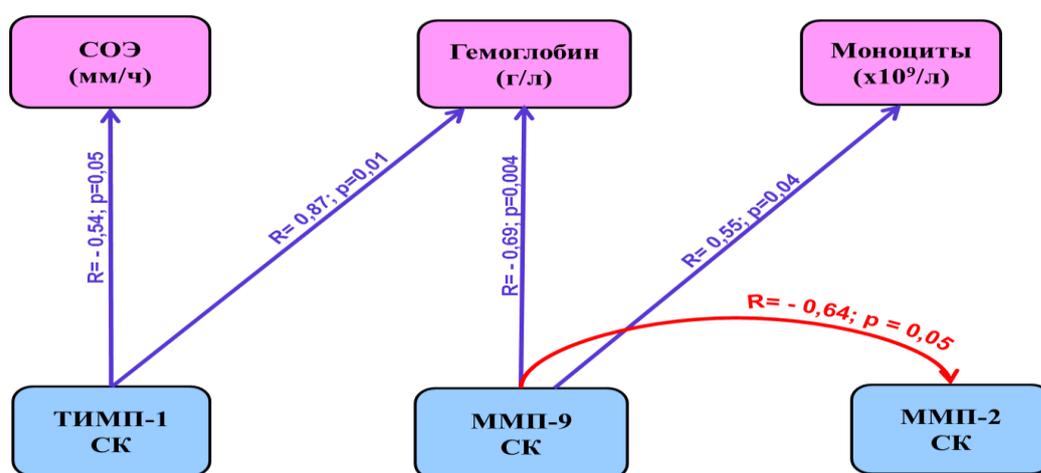


Рис. 11. Результаты корреляционного анализа (взаимодействия параметров периферической крови и исследуемых показателей) в подгруппе полиартрита

Проведенный корреляционный анализ в группе РеА выявил ряд статистически значимых взаимодействий для показателей периферической крови и ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови. Определена положительная корреляционная связь между ММП-2 и ТИМП-1 в сыворотке крови с достоверностью  $p=0,05$  (рис. 12).

Корреляционный анализ в подгруппе ЮИА, ассоциированного с энтезитом, не показал достоверного взаимодействия лабораторных и клинических параметров с уровнями ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови.

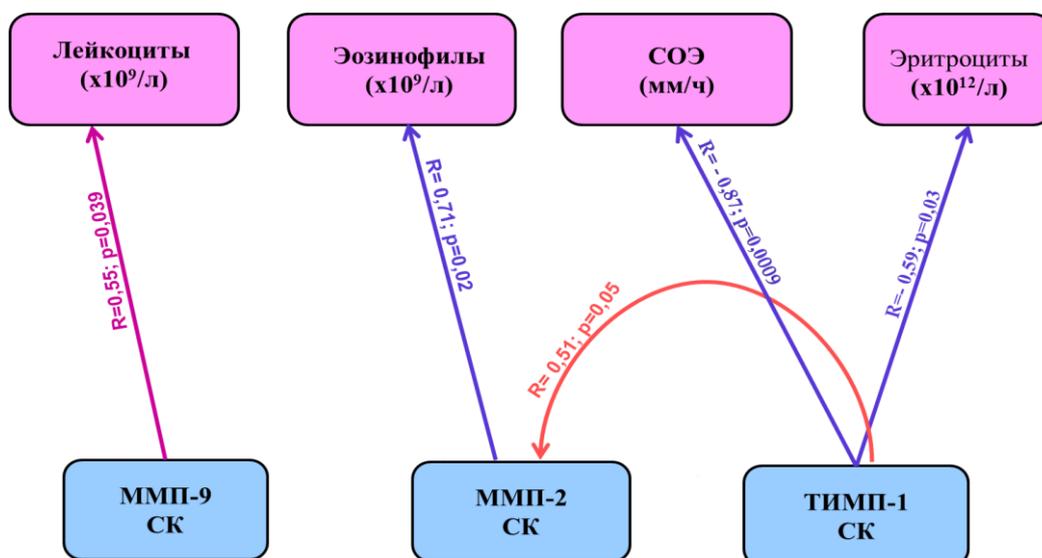


Рис. 12. Результаты корреляционного анализа (взаимодействия параметров периферической крови и изучаемых показателей) в группе реактивного артрита

## Резюме

1. Сравнение уровней ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови в исследуемых группах показало, что любой вариант артрита у детей характеризуется повышенными значениями данных показателей в сравнении с группой контроля, за исключением ММП-2 при артрите с энтезитом, где не было статистически значимых отличий.
2. По результатам проведенного исследования установлено, что уровни ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в синовиальной жидкости были значительно выше, чем в сыворотке крови при экссудации в полость сустава.
3. При сравнении уровня ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в синовиальной жидкости между группами ЮИА и РеА достоверных различий не получено.
4. Уровни ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови не зависели от возраста пациентов в исследуемых группах.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ И РЕАКТИВНЫМ АРТРИТАМИ

### 5.1. Результаты рентгенографии периферического и аксиального скелета у обследованных больных

Пациентам, включенным в исследование, выполнена рентгенография коленных, голеностопных, локтевых суставов, кистей и костей таза. Область рентгенографии и рентгенологические симптомы представлены в таблице 21 и таблице 22, соответственно.

Таблица 21

Частота выявления рентгенологических изменений у больных ЮИА  
(количество измененных суставов /общее количество исследованных суставов)

Локализация исследованных суставов	Подгруппы ЮИА			Всего	Рентгенологически измененные суставы, %
	Олиго-артрит	Поли-артрит	Артрит с энтезитом		
Кисти	1/6	11/24	3/4	15/34	44,1%
Локтевые	-	2/4	0/2	2/6	33,3%
Голеностопные	2/8	4/8	2/4	8/20	40,0%
Коленные	56/68	24/36	2/10	82/114	71,9%
Тазобедренные суставы	1/4	3/20	2/30	6/54	11,1%
КПС	-	-	24/30	24/30	80,0%

Примечание: КПС - крестцово-подвздошные сочленения, ЮИА- ювенильный идиопатический артрит.

Распределение рентгенологических симптомов в подгруппах пациентов,  
страдающих ЮИА

Рентгенологические симптомы	Подгруппы						% от общего количества пациентов в группе ЮИА
	Олиго- артрита (n=43)		Поли- артрита (n=24)		Артрит с энтезитом (n=15)		
	n	%	n	%	n	%	
О/с остеопороз	30 <sup>*</sup>	69,7	21 <sup>**</sup>	87,5	5	33,3	68,2
Сужение суставной щели	18	41,8	14	58,3	9	60,0	50,0
Эрозии	3	6,9	12 <sup>#</sup>	50,0	4 <sup>#</sup>	26,6	23,1
Анкилозирование	-	-	2	8,3	2	13,3	7,3

Примечание: n - количество пациентов;

\*-  $p < 0,05$  – в сравнении с подгруппой больных артритом с энтезитом;

\*\* -  $p < 0,001$  – в сравнении с подгруппой больных артритом с энтезитом;

#-  $p < 0,001$  – в сравнении с подгруппой больных олигоартритом.

Сокращения: О/с – околосуставной.

Как следует из приведенных в табл. 21 данных, в группе ЮИА чаще рентгенологические изменения отмечались в коленных суставах (71,9%), в меньшей степени в суставах кистей (44,1%). В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, чаще наблюдались изменения со стороны КПС (80,0%). Единичные изменения у пациентов ЮИА отмечались в локтевых и тазобедренных суставах (33,3% и 11,1% соответственно).

Диаграмма, представленная на рис. 13, характеризует частоту рентгенологических симптомов, отмечаемых у пациентов группы ЮИА.

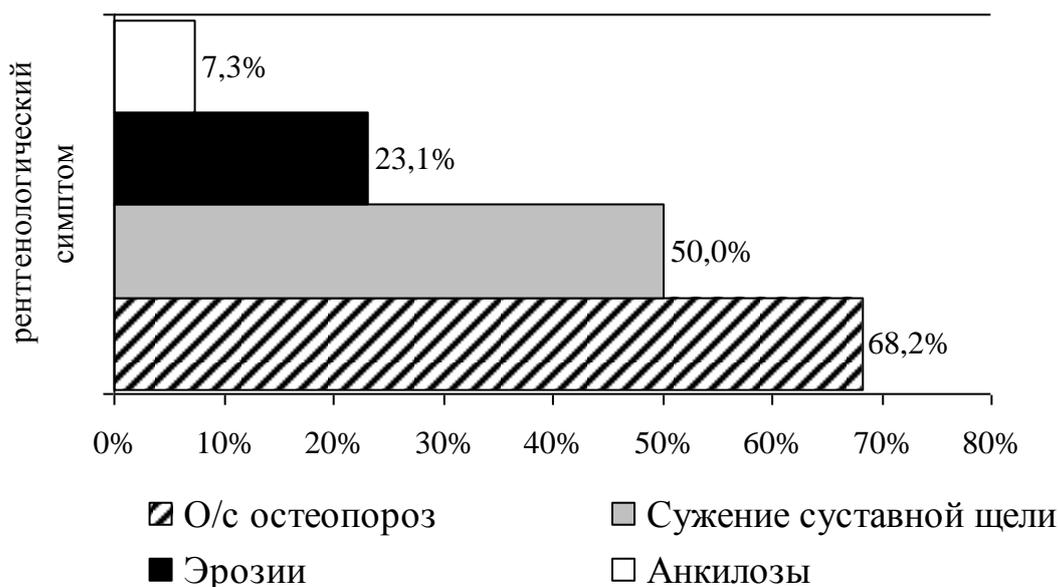


Рис. 13. Распределение частоты рентгенологических симптомов в группе ЮИА (% от общего числа пациентов в группе). Сокращение: О/с – околосуставной.

Наиболее часто встречаемым рентгенологическим симптомом у пациентов с ЮИА оказался околосуставной остеопороз (68,2%; n=56), у половины (50,0%, n=41) детей данной группы отмечалось сужение суставной щели. Признаки эрозирования на рентгенограмме определялись у 23,1% (n=19) больных ЮИА. Анкилозирование суставов установлено у 7,3% (n=4) пациентов данной группы: у 2 - в периферических суставах, у 2 - в крестцово-подвздошных сочленениях. При анализе подгрупп ЮИА установлено, что околосуставной остеопороз чаще отмечался у пациентов с полиартритом и значительно реже при артрите, ассоциированном с энтезитом ( $p < 0,001$ ) (табл. 22).

Частота выявления сужения суставной щели на рентгенограммах достоверно не различалась среди подгрупп ЮИА. В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, сужение суставной щели отмечалось в

основном в КПС - 53,3% (n=8) и лишь у одной (6,6%) пациентки зарегистрировано в суставах кисти.



а

б

Рис. 14 (а, б). Рентгенограммы кистей пациентки с полиартикулярным вариантом ЮИА, возраст 17 лет, стаж заболевания 12,5 лет, отсутствие базисной терапии в течение 10 лет. Диффузный остеопороз. Укорочение пястных костей проксимальных фаланг, расширение головок и оснований, эрозии их суставных поверхностей, подвывих и контрактура мелких суставов. Анкилозирование запястно-пястных суставов.

Анкилозирование периферических суставов происходило достаточно редко. Подобная картина была выявлена у 8,3% (n=2) пациентов с полиартикулярной формой ЮИА в суставах кистей (рис.14) и голеностопных суставах, длительность заболевания у которых была более 12 лет. В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, признаки анкилозирования со стороны крестцово-подвздошных суставов отмечались у 13,3% (n=2) пациентов, в периферических суставах данный симптом отсутствовал.

Признаки эрозирования по данным рентгенографии имели половина (50,0%; n=12) пациентов с полиартритом, чаще всего данный симптом отмечался в кистях 41,6% (n=10), реже - в коленных 20,8% (n=5) и

голеностопных 8,3% (n=2) суставах. При артрите, ассоциированном с энтезитом, эрозирование выявлялось в крестцово-подвздошных сочленениях со стороны подвздошных костей 26,6% (n=4). В данной подгруппе единичные эрозии имели 13,3% (n=2) пациентов в костях стоп: у одной (6,6%) пациентки в области костей предплюсны, у другого пациента (6,6%) единичная эрозия отмечена в области прикрепления сухожилия к пяточной кости, которая явилась следствием энтезита. Статистически значимо реже эрозии отмечены при олигоартикулярном течении ЮИА - 6,9% (n=3) ( $p < 0,001$ ).

Рентгенологические изменения в группе РеА (n=22) имелись у небольшого числа пациентов (36,3%, n=8). Околосуставной остеопороз отмечался у 7 (31,8%) пациентов в коленных суставах и у одного (4,5%) - в локтевом суставе. Сужение суставной щели в латеральном отделе отмечалось у одного (4,5%) пациента в коленных суставах.

## **5.2. Результаты МР-томографического обследования больных ЮИА и РеА**

Области МР-томографических исследований у больных исследуемых групп представлена в табл. 23.

Наиболее частой областью исследования у больных ЮИА явились коленные суставы и кисти, а при РеА МР-томография выполнялась только коленных суставов, где и оценивались изменения.

Структура МР-признаков изменения суставных структур у пациентов при ЮИА (олиго- и полиартрите в целом) представлена на рис. 15.

Самым частым симптомом, выявленным при МРТ периферического скелета, было наличие внутрисуставной жидкости, которая определялась у 40,2% (n=33) пациентов ЮИА в целом (олиго- и полиартрит), синовиальная оболочка визуализировалась в 58,1 % (n=32) случаев, причем только после контрастного усиления – у 34,5% (n=19) пациентов независимо от группы.

Области МР-томографических исследований у больных групп ЮИА и РеА  
(количество исследований / из них с контрастированием)

Локализация		Группа ЮИА			Группа РеА
		Подгруппа олиго-артрита	Подгруппа поли-артрита	Подгруппа артрита с энтезитом	
Коленные суставы	правый	19/10	4/3	-	7/6
	левый	6/4	3/2	-	4/2
Правый голеностопный		1/0	1/1	-	-
Кисти (правая+левая)		1/0	9/4	-	-
Крестцово-подвздошные сочленения		-	-	11/8	-

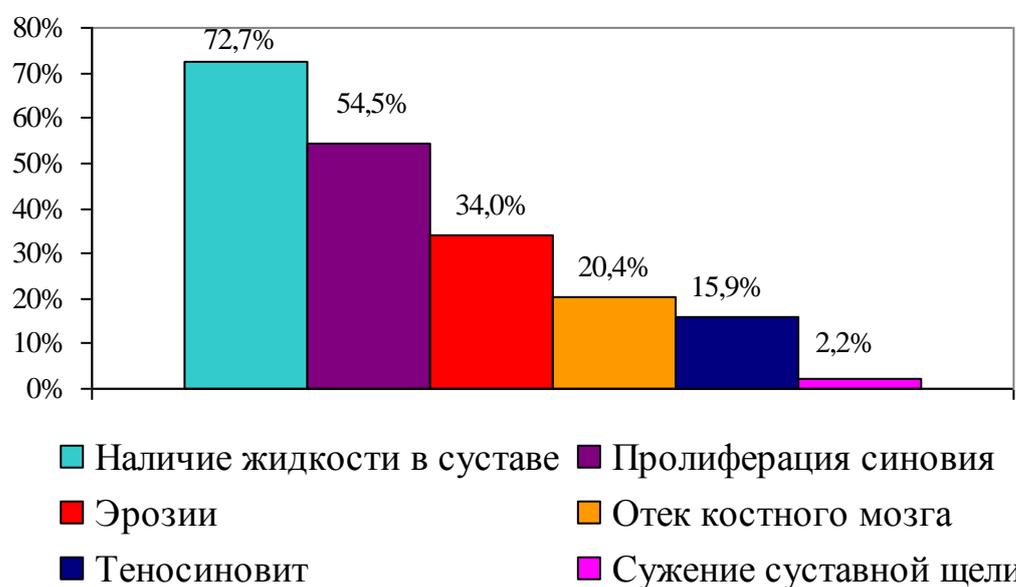


Рис. 15. Структура МР-признаков при поли- и олигоартрите у больных ЮИА

Теносиновит, определялся в периферических суставах у 14,5% (n=8). В общей группе исследованных пациентов (ЮИА и РеА) отек костного мозга на МРТ имели 19,6% (n=13), сужение суставной щели 13,6% (n=9),

эрозивные изменения суставных поверхностей были у 37,8% (n=25). Субхондральный склероз определялся у 72,7% (n=8) и жировая инфильтрация костного мозга – у 63,6% (n=7) пациентов исключительно в крестцово-подвздошных сочленениях среди подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом. При анализе выявленных симптомов, в группе ЮИА, установлено, что в коленных суставах чаще выявлялись признаки синовита, реже отек костного мозга (остеит) и эрозии (табл. 24).

Таблица 24

Распределение МРТ-симптомов в зависимости от локализации поражения периферических суставов у больных ЮИА

МРТ-симптомы	Топика поражений					
	Коленные суставы (n=32)		Кисти (n=10)		Голеностопные суставы (n=2)	
	n	%	n	%	n	%
Жидкость в суставе	25	78,1	8	80,0	1	50,0
Пролиферация синовия	17	53,1	8	80,0	2	100,0
Теносиновит	0	0	7	70,0	1	50,0
Отек костного мозга (остеит)	8	25,0	2	20,0	0	0
Сужение суставной щели	1	3,1	2	20,0	0	0
Эрозии	6	18,7	9	90,0	1	50,0

Примечание: n-количество пациентов

В суставах кистей ведущим признаком являлся эрозивный процесс, пролиферативные изменения синовия, наличие жидкости и теносиновит

сгибателей и разгибателей пальцев, а также сужение суставных щелей. При МРТ голеностопных суставов выявлен синовит и теносиновит.

*МР-картина морфологических структурных изменений в суставах у пациентов группы ЮИА*

1. *Наличие жидкости в полости сустава*

При ЮИА в коленных суставах жидкость выявлена у 25 (78,1%) пациентов с ЮИА, которая локализовалась преимущественно в супра- и ретрорпателлярных заворотах, реже по задней поверхности сустава, по ходу суставной щели и в инфрапателлярном завороте (табл. 25).

Таблица 25

Локализация жидкости в суставных сумках коленного сустава при олигоартрикулярном и полиартрикулярном варианте ЮИА

Локализация жидкости	Олигоартрит (n=25)		Полиартрит (n=7)		p
	n	%	n	%	
Супрапателлярная сумка	15	60,0	3	42,8	p=0,02
Ретрорпателлярная сумка	16	64,0	3	42,8	p=0,028
Инфрапателлярная сумка	-	-	1	14,2	-
Задняя поверхность сустава	5	20,0	2	28,5	p=0,48
Суставная щель	5	20,0	-	-	-

Приложение: n-количество пациентов

На МР-томограммах жидкость характеризовалась низким сигналом в T1-ВИ и высоким в T2-ВИ и FSat (рис. 16 а,б). Толщина слоя жидкости в супрапателлярной сумке коленных суставов колебалась от 1,0мм до 27,0мм

(в среднем  $7,1 \pm 1,2$  мм). У одного пациента, страдающего олигоартритом, выявлено наличие жидкости в голеностопном суставе толщиной слоя до 2,0 мм.

При полиартикулярном течении ЮИА в суставах кистей жидкость выявлена у 8 пациентов с локализацией, как правило, в пястно-фаланговых (18 суставов), суставах костей запястья (12 суставов), лучезапястных (2 сустава), лучелоктевых (4 сустава), проксимальных межфаланговых суставах (2 сустава). Максимальная толщина слоя жидкости в суставах кистей не превышала 2 мм, а на подавляющем количестве МР-томограмм определялись следы жидкости, не превышающие 0,5 мм.



Рис. 16 (а, б). Больная ЮИА олигоартрикулярная форма, 10 лет. На нативной сагиттальной МРТ в T1-ВИ (а) и в T2-ВИ (б) коленного сустава большое количество жидкости (до 27 мм) в супрапателлярной сумке.

## *2. Проллиферативные изменения синовиальной оболочки*

Проллиферативные изменения синовия выявлены в коленных суставах (рис. 17 а, б, в) у 17 (53,1%) пациентов ЮИА, в суставах кистей у 8 (80,0%) пациентов и у двух (100,0%) пациентов в голеностопном суставе. Синовиальная оболочка визуализировалась на нативных МР-томограммах коленных суставов у 5 (15,6%) пациентов, кистей - у 6 (60,0%) пациентов в

виде изоинтенсивной структуры на T1-ВИ, высокой интенсивности и изоинтенсивный жидкости на T2-ВИ. После контрастирования синовий визуализировался в коленных суставах у 14 (66,6% от всех контрастированных суставов) пациентов, в кистях у всех (100,0%) пациентов, и у обоих пациентов с поражением голеностопных суставов (100%). МР-сигнал после контрастирования характеризовался умеренной и высокой интенсивностью в режиме T1-ВИ (рис. 17).

Пролиферирующий синовий локализовался в коленных суставах преимущественно в супра- и ретропателлярных заворотах, в области кистей чаще в пястно-фаланговых и лучезапястных, в области голеностопных – по передней, задней и медиальной поверхности сустава, в таранно-пяточном суставе. В коленных суставах толщина синовия составила от 2,0мм до 5,0 мм, после контрастирования от 1,0мм до 22,0мм. Толщина синовиальной оболочки в суставах кистей у пациентов с полиартритом варьировала от 1,0мм до 5,0мм, наибольшая толщина отмечалась в пястно-фаланговых суставах. В двух голеностопных суставах контрастированный синовий визуализировался, в основном, по задней, передней и медиальной поверхности толщиной 3,0-4,0мм. У одного пациента синовий определялся толщиной до 2 мм локализованно в таранно-ладьевидном и предплюсне-плюсневых суставах. Сочетание наличия жидкости и пролиферативных изменений синовии отмечалось у 62,9% (n=17) пациентов подгруппы олигоартрита и у 70,5% (n=12) пациентов подгруппы полиартрита.

### *3. Теносиновит*

Теносиновит определялся преимущественно в кистях у 7 пациентов с полиартритом (в 12 кистях), у одного пациента - в голеностопном суставе. На МРТ теносиновит визуализировался в виде жидкостной структуры по ходу сухожильного влагалища сгибателей и разгибателей пальцев и характеризовался низким сигналом в T1-ВИ и высоким сигналом T2-ВИ и FSat (рис.18). Теносиновит сгибателей пальцев выявлен в 25 из 100 пальцев

(25,0%), разгибателей - в 2 (2,0%) пальцах одной кисти. Сочетание наличия теносиновита сухожильных влагалищ и пролиферирующего синовия в прилежащих пястно-фаланговых суставах отмечено в 18 пальцах у 5 пациентов.

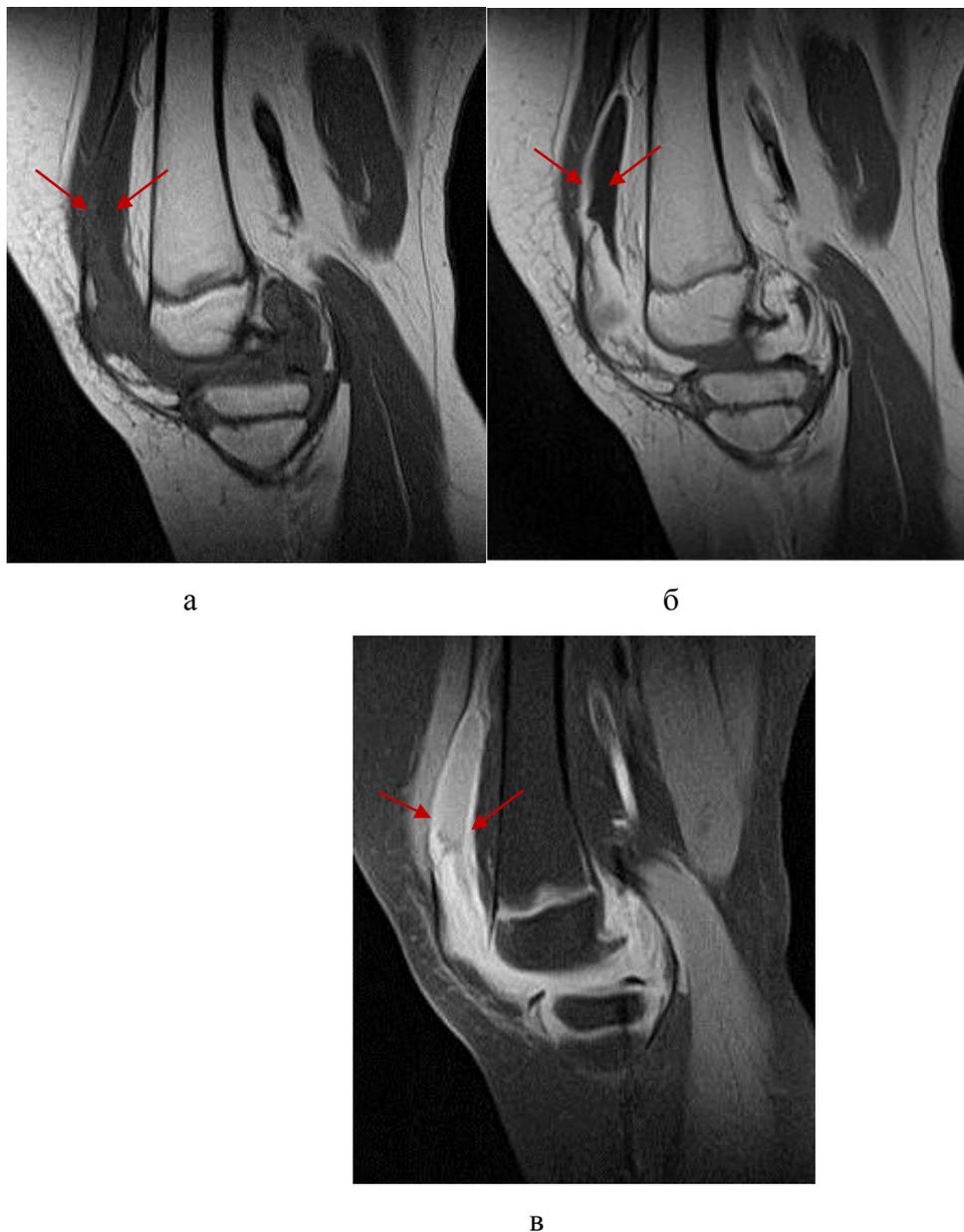


Рис. 17. Больной ЮИА, 9 лет. Умеренная степень активности заболевания. Сагиттальные МРТ коленного сустава - нативная T1-ВИ (а), с контрастным усилением в T1-ВИ (б) и в FSat (в). Распространенная пролиферация синовиальной оболочки (максимальная толщина синовия до 9 мм) в

сочетании с внутрисуставным выпотом (максимальная толщина слоя жидкости 13 мм)

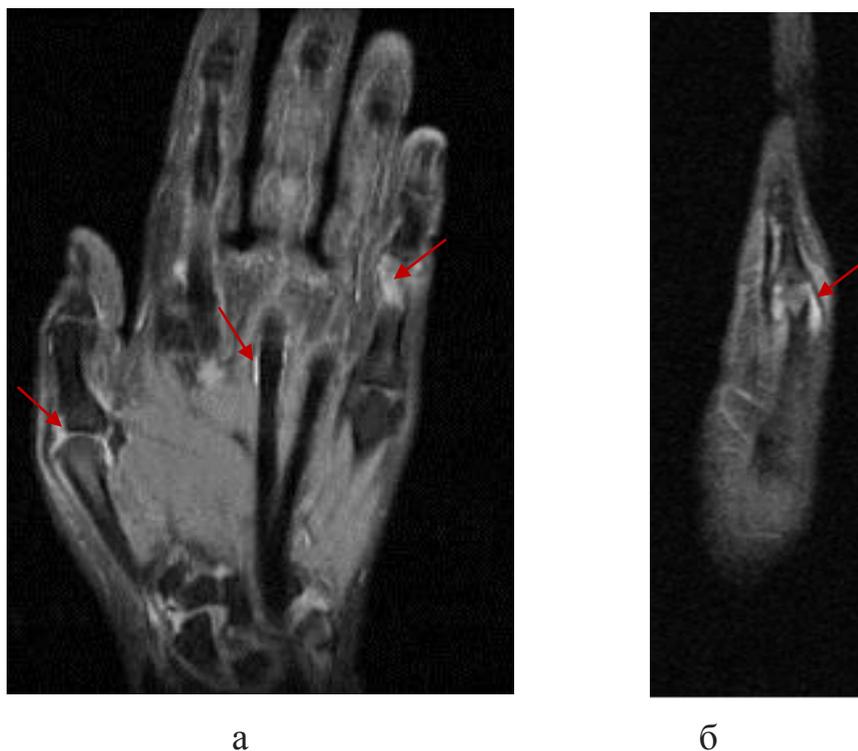


Рис. 18. Корональная (а) и сагиттальная (б) МРТ кисти в режиме FSat больной 17 лет с полиартикулярной формой ЮИА. Отек костного мозга головки основной фаланги 5 пальца кисти, высоко васкуляризованная синовиальная оболочка в проксимальном межфаланговом суставе этого пальца. Теносиновит сухожилия сгибателя 3 пальца. Жидкость в пястно-фаланговом суставе 1 пальца, ладьевидно-трапецевидном суставе.

#### *4. Отек костного мозга*

Остеит был выявлен у 13 пациентов: в эпифизах бедренных костей у 25% (n=7) пациентов с олигоартритом и 14,2% (n=1) пациента с полиартритом, в костях кистей у 22,2% (n=2) больных полиартритом и у 27,2% (n=3) в подвздошных костях при артрите, ассоциированном с энтезитом. Отек костного мозга определялся гипоинтенсивным характером сигнала на T1-ВИ, повышенной интенсивностью сигнала на T2-ВИ и FSat в

виде участка с нечеткими границами, что отражало локальный активный воспалительный процесс (рис. 18 а,б, рис.19 а,б).



Рис. 19. Больной олигоарткулярной формой ЮИА, 14 лет. Сагиттальная (а) и коронарная (б) МРТ коленного сустава в FSat. Отек костного мозга латерального мыщелка бедренной кости

#### *5.Эрозивные изменения суставных поверхностей*

Эрозии суставных хрящей на МРТ визуализировались у троих (9,3%) пациентов в коленных суставах. Эрозивные изменения костной ткани встречались у 38,1% (n=21) больных ЮИА: у 9,3% (n=3) пациентов в коленных суставах, у 90,0% (n=9) – в суставах кистей и у 81,8% (n=9) пациентов со стороны крестцово-подвздошных суставов.

На МРТ эрозии представляли собой четко очерченные кортикальные дефекты хрящевой или костной ткани в виде низкоинтенсивного сигнала на T1-ВИ и высокоинтенсивного на T2-ВИ (рис.20, рис. 21). Сочетание наличия эрозивного процесса и остейта отмечено в суставах кистей у 22,2% (n=2) пациентов и в крестцово-подвздошных суставах у 18,1% (n=2) пациентов.

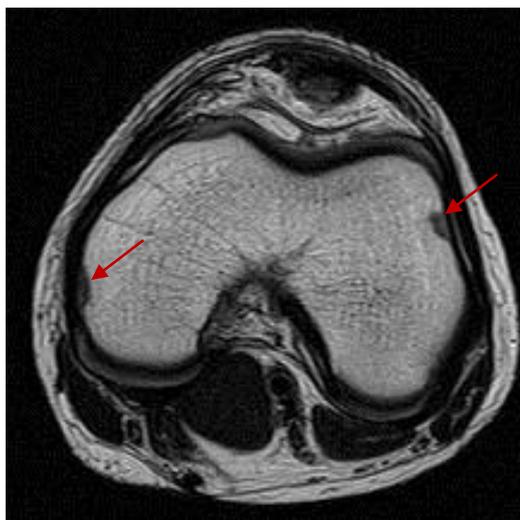


Рис. 20. Больной олигоартикулярной формой ЮИА, 13 лет. Аксиальная T2-ВИ МРТ коленного сустава. Эрозии боковых поверхностей медиального и латерального мыщелков бедренной кости.



а



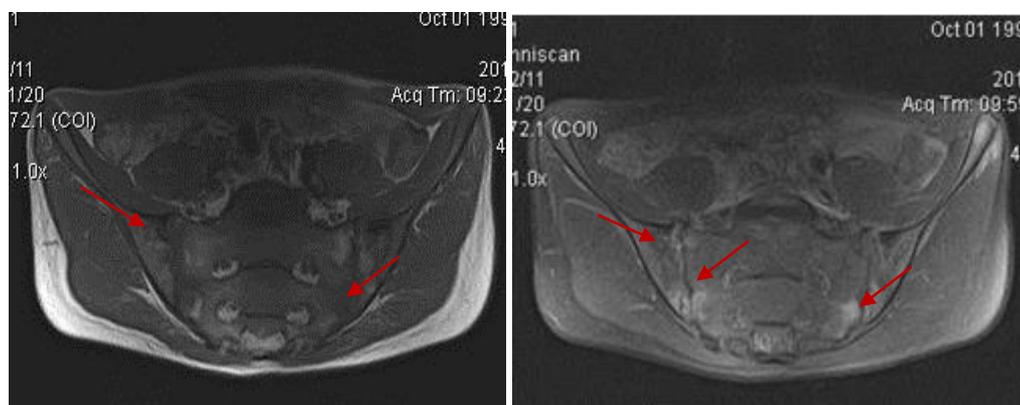
б

Рис. 21 (а, б). Корональные МР-томограммы кисти в T1-ВИ нативные (а) и после контрастирования (б) больной полиартикулярной формой ЮИА, 10 лет. Краевые костные эрозии головчатой, ладьевидной, трехгранной, трапецевидной костей запястья, имеющие высоко интенсивное содержимое после контрастного усиления. Распространенная пролиферация синовия в суставах запястья и лучезапястном суставе с распространением на ульнарную и радиальную поверхности запястья.

В кистях эрозивный процесс чаще поражал кости запястья: головчатую (7 костей), полулунную (7 костей), реже – трехгранную (5 костей), трапецевидную (5 костей), ладьевидную (4 кости), крючковидную (4 кости), а также встречались эрозии в головках пястных костей. Эрозии локтевой и лучевой костей установлены в 4 случаях, основания пястных костей в 8 костях, головки основной и средней фаланг в 2 костях. В костях коленных суставов эрозии локализовались преимущественно в мыщелках бедренных костей (рис. 20). При поражении аксиального скелета эрозии визуализировались со стороны подвздошных костей и со стороны крестца у 9 пациентов.

#### *б. Сужение суставных щелей*

Сужение суставных щелей при поражении периферического скелета отмечалось у одного пациента в коленном суставе и у 4 – в суставах кистей, при (поражении) вовлечении аксиального скелета у 54,5% (n=6) пациентов определялось сужение суставных щелей крестцово-подвздошных суставов.



а

б

Рис. 22. Пациент с артритом, ассоциированным с энтезитом, 14 лет. Корональные МР-томограммы T1-ВИ (а) – без контрастирования, (б) – после контрастирования. Отек костного мозга боковых масс крестца и со стороны подвздошных костей. Двусторонний субхондральный склероз. Участки жировой инфильтрации (б). Крупные эрозии со стороны крестца и подвздошных костей.

### 7. Субхондральный склероз

Субхондральный склероз подвздошных костей (рис. 22 а, б) был выявлен при поражении аксиального скелета у 72,7% (n=8) пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом (табл. 26). На МР-томограммах субхондральный склероз определялся как область низкоинтенсивного сигнала во всех последовательностях.

Таблица 26

Распределение МРТ-симптомов при поражении аксиального скелета у больных ЮИА подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом

МРТ-симптомы	Топика поражений	
	Крестцово-подвздошные суставы (n=11)	
	n	%
Отек костного мозга	3	27,2
Сужение суставной щели	6	54,5
Эрозии	9	81,8
Субхондральный склероз	8	72,7
Жировая инфильтрация	7	63,6

Примечание: n-количество пациентов

### 8. Жировая инфильтрация костного мозга

Жировая инфильтрация костного мозга (рис. 22 а, б) определялась в крестцово-подвздошных суставах у 7 (63,6%) пациентов подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом, и характеризовалась гиперинтенсивным сигналом в режиме T-1 ВИ и T-2 ВИ и низкоинтенсивным в FSat (в режиме жироподавления).

Жировая инфильтрация, субхондральный склероз и эрозии, отражающие проявления воспалительного процесса в крестцово-

подвздошных суставах, отмечены у большинства (90,9%; n=10) пациентов в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом (табл. 26). Активное воспаление в крестцово-подвздошных суставах с отеком костного мозга определялось у 27,2% (n=3) пациентов.

*Симптомы, выявленные при МР-томографии суставов пациентов группы РеА*

При анализе результатов МРТ пациентов в группе РеА самым частым симптомом, отмеченным у всех из них, явилось наличие жидкости в суставе (табл. 27). Толщина слоя жидкости варьировала от 1,0 мм до 17,0 мм (в среднем составила  $6,0 \pm 1,4$  мм), и имела типичные сигнальные характеристики. Жидкость локализовалась чаще всего в супрапателлярной и ретропателлярной сумках (54,5%; n=6), реже по задней поверхности сустава – у 2 (18,2%) пациентов, еще у 2 (18,2%) пациентов по ходу передней и задней крестообразным связкам, у 2 (18,2%) пациентов по ходу суставной щели коленного сустава.

Таблица 27

Распределение МРТ-симптомов при поражении коленных суставов у больных в группе РеА

МРТ-симптомы	Топика поражений	
	Коленные суставы (n=11)	
	n	%
Жидкость в суставе	11	100,0
Пролиферация синовия	6	54,5
Отек костного мозга	4	36,3

Примечание: n-количество пациентов

Пролиферативные изменения синовиальной оболочки, визуализируемые только после контрастного усиления, отмечены у 5 (62,5%) пациентов. Толщина синовия в этом случае варьировала от 1,0 мм до 11,0мм ( $2,8 \pm 1,1$  мм). Сигнал синовиальной оболочки был изоинтенсивен жидкости на T1-ВИ и имел среднюю интенсивность на T1-ВИ и FSat. Отек костного мозга отмечался у 4 пациентов (36,3%) с РеА, который локализовался в метафизе бедренной кости и у одной пациентки еще в метафизе большеберцовой кости.

Среди симптомов, выявленных при МРТ независимо от типа артрита, первым по частоте являлось наличие жидкости в полости сустава – 71,2% (n=47), реже определялась утолщенная синовиальная оболочка – 48,4% (n=32). Третье место по частоте занимали эрозивные изменения – 37,8% (n=25), реже выявлялся отек костного мозга – 25,7% (n=17) и сужение суставной щели – 13,6% (n=9).

При анализе распределения МР-симптомов в исследуемых группах, установлено, что в коленных суставах чаще выявлялись признаки синовита такие как наличие жидкости - 83,7% (n=36), пролиферация синовия – 53,4% (n=23), реже – отек костного мозга в 12 случаях (27,9%) и эрозии в 13,9% (n=6; табл. 28). При олигоартрите эрозивный процесс в коленных суставах отмечался статистически значимо реже (22,2%; n=6), чем при полиартрите (58,8%; n=10) ( $p < 0,05$ ). В суставах кистей основным был эрозивный процесс, а также проявления синовита (в большей степени за счет пролиферативных изменений, в меньшей - за счет наличия жидкости). Теносиновит сгибателей и разгибателей пальцев кисти был установлен в 77,7% (n=7) при полиартрите и в одном случае (100%) в голеностопном суставе при олигоартрите. Отек костного мозга как симптом отмечался сравнительно редко в периферических суставах (22,7%; n=10) и в крестцово-подвздошных сочленениях ЮИА 27,2% (n=3).

Распределение МРТ-симптомов в группах больных ЮИА и РеА с учетом локализации

МРТ-симптом	Группа ЮИА														РеА (n=11)	
	Олигоартрит (n=27)						Полиартрит (n=17)						Артрит, ассоциирован- ный с энтезитом (n=11)			
	коленные (n=25)		кисти (n=1)		голено- стопные (n=1)		коленные (n=7)		кисти (n=9)		голено- стопные (n=1)		КПС (n=11)		коленные (n=11)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Жидкость	19	76,0	1	100,0	1	100,0	7	100,0	8	88,8	0	0	-	-	11	100,0
Пролиферация синовия	13	52,0	0	0	1	100,0	4	57,1	7	77,7	1	100,0	-	-	6	54,5
Теносиновит	0	0	0	0	1	100,0	0	0	7	77,7	0	0	-	-	0	0
Отек костного мозга	6	24,0	0	0	0	0	2	28,5	2	22,2	0	0	3	27,2	4	36,3
Эрозии	5	20,0	0	0	1	100,0	1	14,2	9	100,0	0	0	9	81,8	0	0

МРТ-симптом	Группа ЮИА															РеА (n=11)	
	Олигоартрит (n=27)						Полиартрит (n=17)						Артрит, ассоциирован- ный с энтезитом (n=11)				
	коленные (n=25)		кости (n=1)		голено- стопные (n=1)		коленные (n=7)		кости (n=9)		голено- стопные (n=1)		КПС (n=11)			коленные (n=11)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Сужение суставной щели	1	4,0	0	0	0	0	0	0	0	2	22,2	0	0	6	54,5	0	0
Субхондральный склероз	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	72,7	-	-
Жировая инфильтрация костного мозга	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	63,6	-	-

Примечание: n- количество пациентов; Сокращение: КПС- крестцово-подвздошные сочленения

При РеА отек костного мозга выявлялся несколько чаще – 36,3% (n=4), у всех эти пациентов артрит принял хроническое течение.

На МРТ голеностопных суставов выявлена пролиферация синовия у обоих пациентов с поражением данных суставов. Единичная эрозия и теносиновит в голеностопном суставе отмечались у пациента с олигоартритом. При артрите, ассоциированном с энтезитом, ведущими были эрозивные изменения суставных поверхностей крестцово-подвздошных сочленений (81,8%; n=9), чуть реже определялись субхондральный склероз (72,7%; n=8) и жировая инфильтрация костного мозга (63,6%; n=7).

При анализе распределения МРТ-симптомов по гендерным признакам отмечено, что при олигоартрите у мальчиков чаще наблюдались проявления синовита, такие как пролиферация и наличие жидкости в суставах (табл. 29). Частота выявления остеоита и эрозий в данной подгруппе различалась незначительно.

Таблица 29

Распределение МРТ-симптомов в зависимости от пола больных и стажа заболевания в подгруппе олигоартрита

МРТ-симптом	Мальчики (n=15)		Стаж заболевания (мес)	Девочки (n=12)		Стаж заболевания (мес)
	n	%		n	%	
Отек костного мозга	4	26,6	21,0±17,0 (2,0-72,0)	3	25,0	31,3±12,1 (15,0-55,0)
Эрозии костной ткани	3	20,0	43,2±24,4 (5,0-132,0)	2	16,6	9,0±1,0 (8,0-9,5)
Жидкость в суставе	13	86,6	40,0±10,5 (2,0-132,0)	9	75,0	30,5±10,0 (2,0-63,0)
Пролиферация синовия	9	60,0	36,0±14,8 (2,0-132,0)	5	41,6	33,3±11,6 (2,0-63,0)

Примечание: n-количество пациентов

У девочек с полиартритом пролиферативные изменения синовия отмечались чаще, чем у мальчиков, а наличие выпота в суставы, как и при олигоартрите, отмечено у мальчиков чаще (табл. 30). Эрозивный процесс при полиартрите в основном затрагивал костные структуры кистей, которые чаще поражались у девочек. Теносиновит у пациентов данной подгруппы определялся только в кистях, и, в силу того, что кисти чаще поражаются у девочек, данный симптом был характерен для них.

Таблица 30

Распределение МРТ-симптомов в зависимости от пола больных и стажа заболевания в подгруппе больных полиартритом

МРТ-симптом	Мальчики (n=6)		Стаж заболевания (мес)	Девочки (n=11)		Стаж заболевания (мес)
	n	%		n	%	
Отек костного мозга	2	33,3	59,5±24,5 (35,0-84,0)	2	18,1	74,0±15,0 (59,0-89,0)
Эрозии костной ткани	3	50,0	76,0±27,2 (33,0-150,0)	8	72,7	47,0±15,4 (8,0-108,0)
Жидкость в суставе	5	83,3	39,4±12,3 (8,0-84,0)	7	63,6	60,1±13,1 (3,0-108,0)
Пролиферация синовия	4	66,6	39,7±16,3 (5,0-84,0)	9	81,8	51,7±13,1 (3,0-108,0)
Теносиновит	2	33,3	60,5±23,5 (37,0 – 84,0)	5	45,4	54,0±20,1 (8,0-108,0)
Сужение суставной щели	1	16,6	84,0	2	18,1	98,5±9,5 (89,0-108,0)

Примечание: n-количество пациентов

При сравнительном анализе подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом, установлено, что отек костного мозга, как признак активного воспаления в крестцово-подвздошных сочленениях определялся только у мальчиков (табл. 31). Эрозивные изменения со стороны подвздошных костей определялись у всех девочек данной подгруппы и у 71,4% (n=5) мальчиков. Субхондральный склероз преобладал у мальчиков – 85,7% (n=6). Сужение суставной щели и жировая инфильтрация чаще наблюдались у девочек в 75,0% (n=3) и 100,0% (n=4) случаев соответственно.

Таблица 31

Распределение МРТ-симптомов в зависимости от пола больных и стажа заболевания при артрите, ассоциированном с энтезитом

МРТ-симптом	Мальчики (n=7)		Стаж заболевания (мес)	Девочки (n=4)		Стаж заболевания (мес)
	n	%		n	%	
Отек костного мозга	3	42,8	10,6±2,4 (6,0-14,0)	0	0	-
Эрозии костной ткани	5	71,4	18,8±5,1 (6,0-36,0)	4	100,0	49,7±20,0 (12,0-106,0)
Субхондральный склероз	6	85,7	17,6±4,3 (6,0-36,0)	2	50,0	40,5±4,5 (36,0-45,0)
Сужение суставной щели	3	42,8	24,0±6,9 (12,0-36,0)	3	75,0	31,0±9,84 (12,0-45,0)
Жировая инфильтрация	3	42,8	16,6±3,7 (12,0-24,0)	4	100,0	49,7±20,0 (12,0-106,0)

Примечание: n- количество пациентов

При анализе гендерных особенностей группы РеА установлено, что жидкость в коленных суставах определялась у всех мальчиков и всех девочек, которым проводилось МРТ, но пролиферативные изменения отмечались у 57,1% мальчиков и у одной девочки (табл. 32). Признаки отека костного мозга наблюдались у половины девочек и у 42,8% мальчиков.

Таблица 32

Распределение МРТ-симптомов в зависимости от пола больных и стажа заболевания при РеА

МРТ-симптом	Мальчики (n=7)		Стаж заболевания (мес)	Девочки (n=4)		Стаж заболевания (мес)
	n	%		n	%	
Отек костного мозга	3	42,8	3,6±1,2 (2,0-6,0)	2	50,0	1,5±0,5 (1,0-2,0)
Жидкость в суставе	7	100,0	3,0±0,6 (2,0-6,0)	4	100,0	1,37±0,2 (1,0-2,0)
Пролиферация синовия	4	57,1	4,2±1,0 (2,0-6,0)	1	25,0	1,5

Примечание: n-количество пациентов

Что касается возрастных особенностей определения МРТ-симптомов, следует отметить, что наибольшее число МРТ-симптомов установлено в возрастной группе 6-11 лет у больных олигоартритом, в этом же возрастном периоде – у больных полиартритом, что связано, по всей видимости, с активным ростом скелета в этом возрасте. Дополнительно пик частоты выявления МРТ-симптомов у больных полиартритом пришелся на период 14 – 18 лет.

*Результаты МРТ периферических суставов в сопоставлении с оценкой степени активности по DAS28.*

В зависимости от степени активности по DAS28 изменения на МРТ суставов характеризовались определенным лучевым полиморфизмом при олиго- и полиартрите распределились следующим образом:

*Результаты МРТ суставов периферического скелета у пациентов подгрупп олиго- и полиартрита в соответствии с состоянием ремиссии по DAS28( <2,6)*

Всего в состоянии ремиссии, по критериям DAS28, МРТ обследование суставов проведено 8 больным. У двоих пациентов выявлены признаки отека костного мозга, у четверых – количество жидкости в суставе превышало 1-2 мм (от 2,0 мм до 21,0 мм) и наличие утолщенной синовиальной оболочки (от 1 мм до 11 мм после контрастирования), что свидетельствовало о необходимости продолжения базисной терапии и динамическом наблюдении за конкретными пациентами. У двоих пациентов отсутствовали признаки патологических изменений на МР-томограммах суставов, что указывало на подтверждение состояния неактивного заболевания.

*Низкая степень активности (DAS28 от 2,6 – 3,2)*

Число больных с МРТ обследованием суставов при низкой степени активности составило 14. Данным пациентам проведена МРТ только коленных суставов. У всех пациентов определялось наличие жидкости в полости сустава более 3 мм, в среднем количество жидкости составило  $9,6 \pm 2,1$  мм. Синовий на МРТ до контрастирования визуализировался у 5 больных, после контрастирования – у 7. Не определялся синовий при наличии жидкости – у 2. Толщина синовия составила  $5,0 \pm 1,0$  мм, после контрастного усиления толщина визуализированного синовия составила  $6,0 \pm 1,5$  мм. Среди больных с обследованными суставами у 5 отмечались эрозии.

*Средняя степень активности (DAS28 – 3,2 – 5,1)*

МРТ суставов проведено 19 пациентам со средней степенью активности, из них у 12 обследованы коленные суставы, у 6 – суставы кисти, у одного пациента - голеностопный сустав. Количество жидкости в коленных суставах составило  $5,2 \pm 1,8$  мм, в суставах кистей -  $1,1 \pm 0,4$  мм. Пролиферирующий синовиаль визуализировался в 5 коленных суставах и у 5 пациентов в кистях. Толщина синовия в коленных суставах, определяющегося до контрастирования, была  $8,0 \pm 7,0$  мм, после контрастного усиления -  $9,7 \pm 4,2$  мм. В суставах кистей пролиферация синовия определялась у 3 пациентов толщиной  $5,0 \pm 0,4$  мм. Отек костного мозга определялся у 4 пациентов, из них у двоих – в коленных суставах, у двоих в суставах кистей. Эрозивный процесс по результатам МРТ определялся у 9 пациентов: в 3 коленных суставах и 6 кистях. Теносиновит зарегистрирован в 3 кистях и одном коленном суставе.

*Высокая степень активности (DAS28 >5,1)*

При высокой степени активности МРТ суставов проведено 3 пациентам. У двоих больных обследованы кисти, у одного пациента – голеностопный сустав. Во всех суставах преобладал пролиферативный процесс синовии, после контрастного усиления толщина его составила  $2,6 \pm 1,3$  мм. Теносиновит выявлен у всех пациентов при данной степени активности. Жидкость в исследуемых суставах практически не определялась. У одного пациента наблюдался отек костного мозга в пястной кости. Эрозии определялись только в кистях у 2 пациентов.

Проведен анализ МРТ данных при поражении аксиального скелета в зависимости от степени активности заболевания по BASDAI. Установлено, что в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, при высокой клинической активности (BASDAI  $\geq 4$ ) у всех пациентов на МРТ отмечались эрозии (n=6), у 5 пациентов – субхондральный склероз и жировая инфильтрация костного мозга, сужение суставной щели крестцево-

подвздошных сочленений – у 4 больных и отек костного мозга у одного пациента (табл. 33). При низкой степени активности (BASDAI<4) на МРТ эрозии и субхондральный склероз отмечались реже - у 3 (60,0%) пациентов. Сужение суставной щели, жировая инфильтрация костного мозга и отек костного мозга определялись на МРТ одинаково часто - в 40,0% случаев при низкой степени активности.

Таблица 33

Распределение МРТ-симптомов в зависимости от степени активности по BASDAI в подгруппе больных артритом, ассоциированным с энтезитом

МРТ-симптом	BASDAI<4 (n=5)		BASDAI ≥4 (n=6)	
	n	%	n	%
Сужение суставной щели	2	40,0	4	66,6
Субхондральный склероз	3	60,0	5	83,3
Жировая инфильтрация костного мозга	2	40,0	5	83,3
Эрозии	3	60,0	6	100,0
Отек костного мозга	2	40,0	1	16,6

Примечание:

n - число обследованных пациентов

Следует отметить, что на протяжении многих лет национальным «золотым стандартом» диагностики морфологических изменений при ЮИА у детей является рентгенография, в то время как использование МРТ ограничено. Согласно полученным в нашем исследовании данным, эрозивные изменения суставных поверхностей при стаже болезни менее 12 месяцев в 3 раза чаще регистрируются при МРТ по сравнению со

стандартной рентгенографией суставов (38% против 13,7%, соответственно; диагностическая чувствительность 93,3%, диагностическая специфичность 61,5%).

В качестве клинического примера ЮИА, протекающего по типу полиартикулярного варианта, приведена выписка из истории болезни детской клиники ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России от 14.10.2010 года № 228 больной С., 15 лет.

Девочка родилась от первой беременности, протекавшей на фоне обострения хронического пиелонефрита, роды физиологические в срок 40 недель гестации. Масса тела при рождении 3600 г, рост 51 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Грудное вскармливание до 4 месяцев. Раннее физическое и нервно-психическое развитие без отклонений. Вакцинирована согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний – ветряная оспа в 4 года, острые респираторные инфекции редко – 1-2 раза в год. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность по ревматическим заболеваниям и псориазу не отягощена.

Девочка больна с февраля 2010 года (в течение 8 месяцев), когда впервые стала отмечать утреннюю скованность в суставах кистей, боль в коленных и голеностопных суставах. Болевой синдром в суставах носил не постоянный характер, вследствие чего не обращались за медицинской помощью. Когда присоединились боль и припухлость суставов кистей, а боль в коленных суставах приобрела постоянный характер, обратились в поликлинику, откуда направлена с диагнозом «ревматоидный артрит» в стационар. Лечение амбулаторно не получала.

При поступлении в детскую клинику состояние средней степени тяжести. Суставной синдром носил полиартикулярный характер. Отмечалась припухлость, боль и ограничение движений в пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных, коленных

суставах. Болевой синдром без ограничения движений отмечался в локтевых и плечевых суставах. Пальцы в кулак собирала неплотно. Отмечался положительный симптом поперечного сжатия пястно- и плюснефаланговых суставов. Утренняя скованность беспокоила в течение 180 минут. Девочка самостоятельно себя обслуживала.

Показатель индекса DAS28 составил 5,34.

При лабораторном обследовании исключены хламидийная, уреоплазменная, микоплазменная инфекции, а также вирусные гепатиты В, С. В анализе периферической крови выраженных изменений не отмечалось: гемоглобин -121г/л, тромбоциты – 299 тыс, СОЭ-15мм/ч, лейкоциты  $11,2 \cdot 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: РФ - Ig M 43,0 МЕ/мл, АМЦВ – 97,73 Ед/мл.

На визите 1 уровни исследуемых показателей системы матричных металлопротеиназ в сыворотке крови составили: ММП-2 – 362,5 нг/мл, ММП-9- 260,9 нг/мл, ТИМП-1 – 543,0 пг/мл.

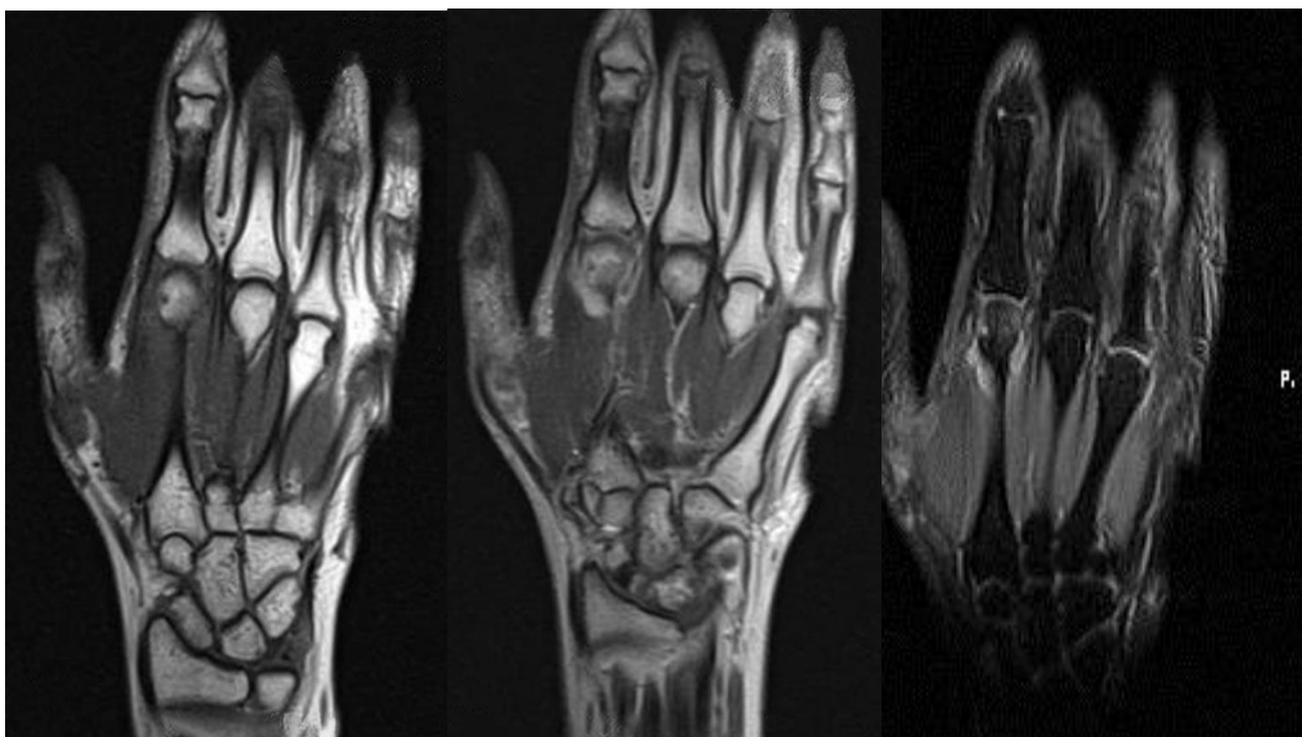


Рис. 23. Рентгенограмма кистей рук пациентки С., 15 лет

На рентгенограмме кистей (рис. 23) отмечается околоуставной остеопороз с кистовидной перестройкой. Умеренное сужение суставных щелей правого лучезапястного сустава, межзапястных суставов

проксимального межфалангового сустава пятого и второго пальцев правой кисти, отдельных запястно-пястных суставов справа, левого лучезапястного сустава. Неровность суставных поверхностей проксимального межфалангового сустава пятого пальца правой кисти, эрозивные изменения сомнительны. Уплотнение, утолщение периртикулярных мягких тканей в области проксимальных межфаланговых суставов второго, третьего пальцев правой кисти.

По данным МРТ: пролиферативные изменения синовия проксимальных межфаланговых суставов, пястнофаланговых, запястно-пястных суставов, теносиновит в виде значительного жидкостного содержимого по ходу сухожильного влагалища сгибателей отек костного мозга головки 5 пястной кости, эрозии костей запястья, головок пястных костей (рис. 24).



а

б

в

Рис. 24 (а,б,в). Корональные МР-томограммы кистей пациентки 15 лет с ЮИА. На нативных T1-ВИ (а), после контрастирования (б) и FSat (в) высоко васкуляризованный пролиферирующий синовий во втором пястно-

фаланговом суставе в виде изоинтенсивной структуры в T1-ВИ (а), высокоинтенсивной структуры в T1-ВИ с контрастированием (б) и Fsat (в).

По данным клинического, инструментального и лабораторного обследования установлен диагноз:

Ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный вариант, РФ «+», АМЦВ «+», высокой степени активности, рентгенологическая стадия II, функциональный класс II.

С целью предотвращения дальнейшего распространения деструктивного процесса, снижения активности заболевания, улучшения качества жизни пациентке назначена базисная терапия метотрексатом из расчета 15 мг/м<sup>2</sup> в неделю в инъекционной форме.

Через 6 месяцев от начала базисной терапии отмечалось улучшение клинической симптоматики в виде увеличения объема движений в коленных суставах и мелких суставах кистей, уменьшения длительности утренней скованности до 60 минут.

Со стороны лабораторных параметров также отмечалась положительная динамика в виде нормализации СОЭ до 8 мм/ч, количество лейкоцитов –  $6,6 \cdot 10^9$ /л. Уровень РФ Ig M снизился до 28,0 МЕ/мл, АМЦВ – 48,5 ЕД/мл.

Значения индекса DAS28-4,5. При оценки эффективности терапии по критериям ACRpredi отмечалось 50%-ое улучшение.

На МРТ положительная динамика в виде уменьшения проявлений теносиновита, снижение интенсивности контрастирования и толщины синовия.

На фоне терапии через 6 месяцев уровень ММП-2 – 252,3 нг/мл, ММП-9 - 156,9 нг/мл, ТИМП-1 – 470,0 пг/мл.

В связи с клинической и лабораторной эффективностью проведенной базисной терапии, а также в связи со значительным снижением уровня

ММП-2 рекомендовано продолжить указанный объем терапии (метотрексат 15 мг/м<sup>2</sup> в неделю в инъекционной форме).

### **5.3. Взаимосвязь рентгенологических и МРТ симптомов с клиническими и лабораторными параметрами в исследуемых группах**

#### *Связь рентгенологических характеристик с клиническими параметрами*

В результате проведенного анализа взаимосвязи рентгенологических проявлений и клинических параметров при олигоартрите установлена положительная связь между степенью активности по DAS28 и рентгенологической стадией по O. Steinbrocker ( $R=0,28$ ,  $p=0,04$ ). Функциональный класс заболевания был связан положительно с рентгенологической стадией по O. Steinbrocker ( $R=0,39$ ,  $p=0,046$ ).

При анализе корреляционных взаимосвязей клинических параметров с рентгенологическими данными в подгруппе полиартрита, установлено, что рентгенологическая стадия по O. Steinbrocker положительно коррелировала функциональным классом заболевания ( $R=0,58$ ;  $p=0,004$ ) и стажем болезни ( $R=0,5$ ;  $p=0,01$ ).

В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом положительная корреляция отмечена между рентгенологической стадией по O. Steinbrocker и числом пораженных суставов ( $R=0,53$ ;  $p=0,04$ ).

#### *Связь МРТ-симптомов с клиническими параметрами*

При олигоартрите утренняя скованность позитивно коррелировала с толщиной синовия на МРТ ( $R=0,56$ ;  $p=0,04$ ).

В результате проведенного корреляционного анализа взаимосвязи клинических параметров и изменений на МРТ при полиартрите установлено, что чем старше был возраст дебюта заболевания, тем больше толщина

синовия на МРТ ( $R=0,85$ ;  $p=0,03$ ). Стаж заболевания в данной подгруппе позитивно коррелировал с толщиной синовия ( $p=0,01$ ) на МРТ ( $p=0,03$ ).

#### *Связь лабораторных параметров с данными рентгенографии и МРТ*

При олигоартрите, позитивном по АМЦВ, выявлена положительная корреляция рентгенологической стадии по O. Steinbrocker с уровнем ММП-9 в сыворотке крови ( $R=0,84$ ;  $p=0,03$ ). Взаимосвязи уровней ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости с рентгенологическими данными при полиартрите не выявлено.

Установлена ассоциация повышения уровня ММП-2 в сыворотке крови более 300нг/мл с наличием эрозий при рентгенографии у больных ЮИА (OR 1,44; CI 95% 1,25-1,83,  $p=0,04$ ). Повышение уровня ММП-9 в сыворотке крови более 120 нг/мл ассоциировано с наличием остеопороза по данным рентгенологического исследования (OR 6,33; CI 95% 1,38-31,20,  $p=0,01$ ).

Уровень ММП-2 в синовиальной жидкости значительно выше при наличии эрозий, подтвержденных при МРТ-исследовании, и составляет  $1470,4 \pm 173,7$  нг/мл, тогда как в отсутствие эрозивных изменений –  $982,0 \pm 154,4$  нг/мл ( $p=0,038$ ). При формировании более ранних структурных изменений в суставе у больных ЮИА в виде пролиферации синовиальной оболочки установлен более высокий уровень ММП-9 в сыворотке крови  $651,5 \pm 162,0$  нг/мл, в сравнении с аналогичным показателем в подгруппе больных без пролиферативных изменений синовия ( $265,7 \pm 107,4$  нг/мл;  $p=0,013$ ).

Независимо от типа артрита выявлена положительная корреляция между количеством жидкости в полости сустава при МРТ (мм) и уровнем ММП-9 в синовиальной жидкости при повышенных значениях АМЦВ ( $R=0,73$ ;  $p<0,05$ ).

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением с преимущественным поражением суставных тканей и ранним развитием инвалидизации. Ювенильный идиопатический артрит – Т, В клеточное аутоиммунное заболевание, которое инициируется множеством экзо – и /или эндогенных факторов, действующих на фоне генетической предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки (Cassidy J.T., Petty R.E., 2005, Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др., 2010 г.) [51, 2]. Диагноз ювенильного артрита устанавливается в случае дебюта заболевания до 16 - летнего возраста и наличия суставного синдрома более 6 недель при исключении других заболеваний.

Этиология ЮИА до настоящего времени изучена недостаточно. Среди внешнесредовых факторов важное значение имеют - вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция, травмы суставов, инсоляция или переохлаждение организма, вакцинация. При этом, инфекция не играет роль непосредственной причины артрита, а служит триггерным фактором в развитии иммунопатологических и воспалительных процессов. Наследственную предрасположенность к ЮИА подтверждают семейные случаи этого заболевания, результаты исследования близнецовых пар, иммуногенетические данные. Наиболее часто в качестве маркёров риска развития ЮИА называют антигены А2, В27, реже В35, DR5, DR8 (Алексеева Е.И. и др. 2007г.) [3].

В последние годы ведется активный поиск биологических маркеров ревматических заболеваний. К таким маркерам относят биохимические, иммунологические, молекулярные, а также изображения, полученные с помощью лучевых методов исследования. Повышенный интерес к поиску

биологических маркеров обусловлен необходимостью ранней диагностики аутоиммунных артритов, контроля над симптомами воспаления и предупреждения деструкции суставов, а также связан с разработкой новых подходов к базисной терапии.

Наиболее актуальным в ревматологии сегодня является определение маркеров, участвующих в ремоделировании суставных структур посредством разрушения внеклеточного матрикса при артрите, а также идентификация морфологических характеристик костно-суставных тканей методами рентгенографии и магнитно-резонансной томографии. Рентгенография остается важным инструментом идентификации костных изменений суставных поверхностей при ревматоидном артрите, хотя в педиатрической ревматологии интерпретация рентгенологических данных весьма затруднительна в силу особенностей растущего скелета. МРТ является более чувствительным методом визуализации как костно-хрящевых, так и мягкотканых структур суставов. Применение результатов данного метода сегодня затруднено в широкой клинической практике в связи с ограниченным опытом оценки МРТ суставов при различных вариантах и стадиях течения ЮИА.

Цель данного исследования – установить клинико-морфологические особенности течения ювенильных артритов у детей и определить роль ММП-2, ММП-9 и их ингибитора ТИМП-1 в ремоделировании костно-суставных тканей.

Проведено сравнительное проспективное исследование в открытых группах. В исследование включены пациенты групп ЮИА, РеА и группа проспективного наблюдения пациентов с ювенильными артритами, а также контрольная группа условно здоровых детей.

Исследование выполнено по единому протоколу, утвержденному в этическом комитете №3149 от 07.11.2012. Согласно протоколу критерии

включения и критерии исключения были разработаны для всех групп пациентов.

Протоколом предусмотрены 2 визита пациентов в процессе исследования.

#### 1 визит:

Принималось решение о соответствии критериям включения в исследование и пациенты проходили следующее обследование в стационарных условиях:

- оценка соответствия критериям ILAR для пациентов с ЮИА
- оценка соответствия Берлинским критериям для пациентов с РеА
- клинический осмотр с оценкой суставного статуса
- оценка активности заболевания с помощью индекса DAS28 для пациентов с олиго- и полиартритом, BASDAI для пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом
- оценка функционального класса по O. Steinbrocker
- общий анализ крови, биохимический анализ крови
- иммунологический анализ крови с определением РФ суммарного, РФ IgM, АМЦВ
- рентгенография суставов с определением рентгенологической стадии
- УЗИ внутренних органов
- МРТ суставов
- определялся уровень ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости (при выраженной экссудации в сустав).

Пациентам, обратившимся впервые и ранее не получающим медикаментозную терапию, назначались симптом-модифицирующие, либо болезнь-модифицирующие препараты. При необходимости больным, уже получающим базисные препараты, проводилась коррекция дозы.

#### 2 визит (через 6 месяцев):

Оценивалась динамика на фоне лечения и проводилось следующее обследование:

- оценка соответствия критериям ILAR для пациентов с ЮИА
- клинический осмотр с оценкой суставного статуса
- оценка активности заболевания с помощью индекса DAS28 для пациентов с олиго- и полиартритом, BASDAI для пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом- оценка функционального класса по O. Steinbrocker
- общий анализ крови, биохимический анализ крови
- иммунологический анализ крови с определением РФ суммарного, РФ IgM, АМЦВ (части пациентам)
- рентгенография суставов с определением рентгенологической стадии (части пациентам)
- УЗИ внутренних органов
- МРТ суставов (части пациентам)
- определялся уровень ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости (при выраженной экссудации в сустав).

При необходимости проводилась коррекция лечения на втором этапе. Для чего назначались дополнительные визиты.

В анализ диссертационного исследования включены пациенты, которые соответствовали критериям включения/исключения и распределились следующим образом:

- группа ЮИА - 82 пациента, средний возраст  $10,2 \pm 0,4$  лет (мальчиков 51,2%, девочек 48,8%). В соответствии с критериями ILAR больные разделены на подгруппы олигоартрита – 43 пациента (средний возраст  $8,4 \pm 0,5$  лет, девочек 44,2%, мальчиков 55,8%) и полиартрита – 24 (средний возраст  $10,5 \pm 0,9$  лет, девочек 66,7%, мальчиков 33,3%), а также артрита, ассоциированного с энтезитом – 15 пациентов (средний возраст  $14,9 \pm 0,5$  лет, мальчиков – 60,0%, девочек – 40,0%);
- группа РеА- 22 пациента, средний возраст  $8,9 \pm 0,94$  лет (мальчиков -63,6%, девочек – 36,4%);

- группа проспективного наблюдения - 58 пациентов с ЮИА (мальчиков 46,5%, девочек 53,4%) и 9 детей с РеА (мальчиков 66,7%, девочек 33,3%).

В группе ЮИА пациенты с олигоартикулярной формой составили 52,4%(n=43), что подтверждает данные литературы о преобладании этой формы в структуре ЮИА [3, 7, 8, 52, 69]. В данной подгруппе отмечалась в основном низкая или умеренная степень активности по DAS28. Такой специфичный для ЮИА симптом, как утренняя скованность в суставах, регистрировался у 81,4% (n=35) пациентов, длительность скованности в среднем составила  $34,7 \pm 9,5$  мин. Выраженных нарушений функции суставов, соответствующих 3 и 4 классу по O. Steinbrocker, при олигоартрите не установлено. Из всех больных ЮИА с поражением глаз 55,6%(n=5) вошли в подгруппу олигоартрита, что соответствует данным других исследований [3, 69]. В динамике лечения, через 6 месяцев, средние значения DAS28 в этой подгруппе пациентов уменьшились на 20,3%. Медикаментозной ремиссии по DAS28 (<2,6) достигли 55,2% (n=16) пациентов наблюдаемых в динамике, высокая активность заболевания по DAS28 через 6 месяцев лечения в этой подгруппе отсутствовала.

Подгруппу полиартрита составили 29,3% (n=24) пациентов группы ЮИА. Степень активности по DAS28 преобладала умеренная и высокая (41,7% и 33,3%соответственно), что демонстрирует более тяжелое течение данного варианта ЮИА по сравнению с олигоартритом в исследуемой популяции. Утреннюю скованность отмечали 91,7% (n=22) пациентов, ее продолжительность в среднем составила  $102,5 \pm 20,3$  мин. Функциональная способность суставов была сохранена у 20,8%(n=5) больных полиартритом. Экстраартикулярные проявления в виде поражения глаз имели 8,3%(n=2) пациентов. При динамическом наблюдении на фоне лечения у 20,0%(n=4) сохранялась высокая активность по DAS28, только 35,0% (n=7) пациентов достигли состояния медикаментозной ремиссии по DAS28.

Артрит, ассоциированный с энтезитом, встречался чаще у мальчиков. Все девочки, включенные в исследование, имели периферическую форму данного артрита, что является особенностью течения болезни у лиц женского пола. Более, чем у половины мальчиков (55,5%; n=5) отмечалась центральная форма с клиническими и рентгенологическими признаками поражения осевого скелета. У 86,7% (n=13) пациентов подгруппы возраст начала заболевания был старше 12 лет. Особенностью суставного синдрома при периферической форме являлось наличие асимметричного олигоартрита в основном нижних конечностей, в сочетании с энтезитом, преимущественно не деструктивный характер поражения, что является характерной чертой для данного варианта ЮИА. Степень активности по BASDAI преобладала высокая (53,3%; n=8), функциональный класс – 2-й у этих же пациентов. Выраженных функциональных нарушений 3-го и 4-го класса среди пациентов данной подгруппы не отмечалось. По данным ряда авторов, до формирования серьезных функциональных нарушений при данной патологии должно пройти около 10-15 лет [69, 100, 102, 114]. Динамическое наблюдение на фоне лечения показало, что высокую степень активности сохраняли 22,2% (n=2) пациентов, страдающих артритом, ассоциированным с энтезитом.

В группе сравнения –PeA преобладали мальчики (63,6%; n=14). У пациентов данной группы поражались преимущественно суставы нижних конечностей. Суставной синдром представлен типичным асимметричным моно- или олигоартритом. Этиологический фактор серологически установлен у 50,0% больных. Утреннюю скованность отмечали 54,5% (n=12) детей либо их родителей, продолжительность которой в среднем составила  $12,9 \pm 3,04$  мин, что значительно ниже, чем в группе ЮИА ( $p=0,001$ ). Функция суставов у пациентов при PeA была сохранна в 68,2% (n=15) случаев, другие дети имели функциональный класс 2 по O. Steinbrocker. Преобладала низкая активность по DAS28 (36,4%), активность средней степени отмечена у 27,3%,

высокая степень активности – только у 9,1%. У всех пациентов через 6 месяцев отмечалась положительная динамика со стороны лабораторных показателей и суставного синдрома. К этому сроку наблюдения только 4 (44,4%) пациента сохраняли низкую степень активности.

Всем больным проведено стандартное лабораторное обследование. Изменения лабораторных параметров отмечены у 39,0%, и касались только СОЭ, лейкоцитов, гемоглобина. Увеличение СОЭ чаще выявлялось среди пациентов олигоартикулярным вариантом ЮИА (41,8%). В подгруппах больных полиартритом и артритом, ассоциированным с энтезитом, значения СОЭ, превышающие 15мм/ч, наблюдались с одинаковой частотой (по 33,3%). Лейкоцитоз чаще (16,2%; n=7) отмечался у пациентов при олигоартрите и превышал  $10,0 \times 10^9$ /л. Снижение уровня гемоглобина отмечалось только в подгруппах олиго- и полиартрита. Наиболее низкий уровень гемоглобина установлен у пациентов с полиартритом ( $116,0 \pm 1,99$  г/л;  $p < 0,05$ ).

У взрослых пациентов с ревматоидным артритом ревматоидный фактор считается чувствительным, но малоспецифичным показателем, так как встречается при других аутоиммунных, а также инфекционных и онкологических заболеваниях. Для ювенильных артритов повышение данного маркера не характерно, но отмечается при полиартрите, протекающем по типу РА у взрослых.

Положительные результаты обследования на ревматоидный фактор зарегистрированы у 20,8% (n=5) пациентов подгруппы полиартрита. Среди больных олигоартритом положительные значения ревматоидного фактора отмечались у 6,9% (n=3). Так как в течение 1-3 месяцев у всех пациентов с олигоартритом уровень ревматоидного фактора нормализовался, согласно критериям ILAR они были включены в подгруппу наблюдения ЮИА «олигоартрит».

Появление в диагностическом арсенале таких иммунологических маркеров как антитела к цитруллинированным белкам (АЦЦП и АМЦВ)

позволило повысить эффективность ранней диагностики РА, а также позволило прогнозировать более агрессивное течение с рентгенологической прогрессией у взрослых пациентов с РА. Данные маркеры показали высокую специфичность при РА и ЮА [31, 40, 46].

Согласно нашим данным повышение уровня АМЦВ практически с одинаковой частотой встречалось при олиго- и полиартрите (30,2% и 29,3% соответственно), причем средние значения были достоверно выше в подгруппе олигоартрита и составили  $31,6 \pm 14,7$  ( $p=0,03$ ). Повышенный уровень АМЦВ реже встречался в группе больных артритом, ассоциированным с энтезиту 13,3% ( $n=2$ ), у которых максимальные значения показателя не превышали 50,0Ед/мл. В группе больных РеА уровень АМЦВ был повышен у 22,7% ( $n=5$ ) пациентов, у которых в динамике сформировался хронический артрит. Сочетание положительного результата обследования на ревматоидный фактор и высокого уровня АМЦВ установлено у 16,6% ( $n=4$ ) больных при полиартикулярном течении ЮИА.

Проведены специальные исследования для выяснения новых механизмов повреждения суставных тканей при ювенильных артритах у детей.

Представители системы матриксных металлопротеиназ в низких концентрациях участвуют в гомеостазе хрящевой и костной тканей здоровых суставов. В соответствии с современной гипотезой механизм деструктивных процессов в суставах связан с дисбалансом матриксных металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов под воздействием ряда провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6. Морфологическим субстратом, формирующим структурные изменения суставных тканей, является пролиферирующая синовиальная оболочка, которая образуется посредством ангиогенеза и обладает признаками опухолеподобного роста [23, 36]. Ответственными за ангиогенез считают представителей подсемейства желатиназ (ММП-2 и ММП-9), активность

которых регулируется тканевыми ингибиторами, в частности ТИМП-1 [36, 42, 63].

В нашем исследовании проанализированы уровни желатиназ ММП-2, ММП-9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 для установления их роли в формировании воспалительных пролиферативно-деструктивных изменений суставных тканей, регистрируемых с использованием МРТ суставов.

Результаты проведенного в рамках настоящей работы исследования показали высокие уровни ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови независимо от типа артрита, в сравнении с контрольной группой. Исключение составила подгруппа артрита, ассоциированного с энтезитом, где средний уровень ММП-2 не превышал контроль. Зависимости значений изучаемых показателей от пола и возраста пациентов, а также степени активности по BASDAI в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, не найдено.

Уровни изучаемых представителей системы матриксных металлопротеиназ и их ингибитора в синовиальной жидкости значительно превышали сывороточные при олиго- и полиартикулярной формах ювенильного артрита, но в меньшей степени при РеА. Эти данные свидетельствует о большей концентрации ферментов непосредственно в месте формирования патологического воспалительного субстрата с прогрессивным разрушением хряща, а затем и субхондральной кости, что подтверждается рядом исследований [36, 63, 65, 88, 103, 120].

Детальный анализ изучаемых ферментов показал достоверно более высокий уровень ММП-9 в сыворотке крови в подгруппах полиартрита и артрита, ассоциированного с энтезитом в сравнении с РеА ( $p < 0,05$ ).

Отмечена низкая концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови, менее 300 пг/мл, при наличии поражения глаз в виде увеита ( $RR=12,36$ ; 95% CI 1,54-99,78;  $p < 0,05$ ). Данный факт, вероятно, свидетельствует о недостаточном ингибировании ММП-2 и ММП-9 при развитии ревматоидного поражения

глаз. В экспериментальном исследовании на животных показана значимость ММП-2 и ММП-9 в формировании аутоиммунного увеита. Уровень ТИМП-1 в сыворотке крови был выше среди пациентов, соответствующих состоянию ремиссии и низкой степени активности по DAS28 ( $p < 0,05$ ). Данный факт свидетельствует об эффективной выработке ТИМП-1, что характеризует данный показатель как важный регулятор контроля активности заболевания.

Исследования, включающие данные о роли ММП и ТИМП в воспалительных и деструктивных изменениях при хронических артритах основываются на рентгенологическом и иммуногистохимическом подтверждениях [36, 63, 77, 88]. Характеристика уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в ассоциации с морфологической характеристикой изменений тканей сустава с использованием МРТ в литературе не освещена.

Оценка стадии ювенильного артрита и сегодня проводится в соответствии с признаками суставной деструкции на рентгенограмме по классификации О. Steinbrocker (1949), хотя не является универсальным методом детекции воспалительных и деструктивных изменений суставов у детей. Стандартная рентгенография имеет низкую чувствительность в отношении активного артрита и выявляет эрозивные изменения на поздней стадии заболевания, когда формируются необратимые костные изменения. Сложность интерпретации результатов лучевых методов при ювенильных артритах заключается в некоторых особенностях растущего скелета: толщина суставного хряща изменяется в зависимости от возраста, имеется незавершенность процессов оссификации [81, 84, 91].

По данным рентгенографии у больных ЮИА, включенных в данное исследование, чаще выявлялись изменения в коленных суставах (71,9%;  $n=42$ ).

В подгруппе олигоартрита преобладающим рентгенологическим симптомом был остеопороз (69,7%;  $n=30$ ), реже отмечалось сужение суставной щели (41,8%;  $n=18$ ), костные эрозии имели 6,9% ( $n=3$ ),

анкилозирование суставных поверхностей не наблюдалось. У пациентов подгруппы полиартрита также самым частым симптомом был остеопороз (87,5%; n=21), сужение суставной щели по данным рентгенографии имели 58,3% (n=14), статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ), чем при олигоартрите отмечались признаки эрозирования (50,0%; n=12), анкилоз суставных поверхностей определялся в суставах кистей и стоп у 2 пациентов (8,3%). При артрите, ассоциированном с энтезитом, среди рентгенологических симптомов преобладало сужение суставной щели (60,0%; n=9), признаки эрозирования сочлененных поверхностей и наличие остеопороза присутствовали с одинаковой частотой в 33,3% (n=5), анкилозирование в крестцово-подвздошных сочленениях происходило у 26,6% (n=4).

В группе РеА рентгенологические изменения ограничивались признаками околоуставного остеопороза у части пациентов (36,3%; n=8) и у одного пациента (4,5%) отмечено сужение суставной щели.

Магнитно-резонансная томография имеет ряд преимуществ при визуализации таких изменений, как пролиферация и васкуляризация синовиальной оболочки, определение количества и локализации жидкости, определение хрящевых эрозий и отека костного мозга, а также демонстрирует высокую информативность при выявлении признаков воспаления сухожильно-связочного аппарата [22, 81, 84, 95]. Согласно полученным в нашем исследовании данным, эрозивные изменения суставных поверхностей при стаже болезни менее 12 месяцев в 3 раза чаще регистрируются при МРТ по сравнению со стандартной рентгенографией суставов (диагностическая чувствительность 93,3%, диагностическая специфичность 61,5%).

Анализ МР-данных подгрупп ЮИА установил, что у пациентов с олигоартритом преобладающим симптомом было наличие жидкости в полости сустава (77,7%; n=21), пролиферативные изменения синовиальной оболочки суставов определялись у 51,8% (n=14), с одинаковой частотой

выявлялись отек костного мозга и эрозивные изменения суставных поверхностей (24,0%; n=6). При полиартрите часто определялась жидкость в суставах (88,2%;n=15). В достаточном количестве наблюдений жидкость определялась в мелких суставах кистей (88,8%; n=8). Пролiferация синовия визуализировалась у 70,5% (n=12) пациентов. Такой симптом как теносиновит имели пациенты преимущественно в данной подгруппе, который локализовался только в суставах кистей (77,7%; n=7). На третьем месте по частоте выявления был эрозивный процесс (58,8%; n= 10), который преобладал в суставах кистей (52,9%; n=9). Отек костного мозга практически с такой же частотой (23,5%; n=4), как и при олигоартрите, отмечался по данным МРТ.

Пациентам подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом, МР-исследование проведено только крестцово-подвздошных суставов (n=11). Первым по частоте выявления на МРТ был эрозивный процесс со стороны суставных поверхностей (81,8%; n=9), несколько реже определялся субхондральный склероз (72,7%; n=8) и жировая инфильтрация костного мозга (63,6%;n=7), данные симптомы свидетельствуют о хронизации процесса в тканях крестцово-подвздошных сочленениях. Сужение суставной щели имели 54,5% (n=6) пациентов, реже всего определялся отек костного мозга – 27,2% (n=3), который относят к активному воспалительному процессу.

В группе больных РеА МРТ проведена исключительно коленных суставов (n=11). У всех больных определялось наличие жидкости, причем в 91,0% случаев толщина слоя жидкости превышала 3,0мм и в среднем составила  $6,0 \pm 1,4$  мм. Синовиальная оболочка определялась у 54,5% (n=5) пациентов, причем только после контрастного усиления, и в большинстве случаев не превышала 2,0 мм. Отек костного мозга регистрировался у 36,3% (n=4) пациентов группы РеА.

При сопоставлении данных МРТ и рентгенографии установлено, что эрозии чаще определялись на МРТ у больных ЮИА ( $p=0,003$ ).

Анализируя связь уровней изучаемых ферментов с полученными результатами рентгенографии и МРТ отмечено, что при олигоартрите с положительными значениями АМЦВ уровень ММП-9 в сыворотке крови был выше при более выраженной рентгенологической стадии заболевания ( $R=0,84$ ;  $p<0,05$ ). В подгруппе полиартрита связь с рентгенологическими изменениями также в случае позитивности по АМЦВ уровень ММП-2 в сыворотке крови коррелировал с наличием эрозий ( $R=0,86$ ;  $p=0,05$ ).

Чтобы оценить роль ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, необходимо было проанализировать не только клиническую симптоматику и динамику на фоне лечения, но и морфологические изменения по данным МРТ, как наиболее чувствительного метода. При оценке связи МРТ-симптомов в группе ЮИА с изучаемыми показателями установлена положительная корреляция уровня ММП-2 в синовиальной жидкости с наличием костных эрозий ( $R=0,76$ ;  $p=0,03$ ). Особенностью ММП-2, как представителя семейства желатиназ, в отличие от ММП-9, является способность разрушать фибриллярные коллагены II типа – основного компонента гиалинового хряща и I типа – основного структурного белка костной ткани, непосредственно в месте формирования такого патологического субстрата как эрозия, что подтверждается результатами данного исследования.

Пациенты, страдающие олигоартритом с уровнем ММП-9 в сыворотке крови выше 600,0 нг/мл ( $RR=2,75$ ; 95% CI – 1,26-6,01;  $p<0,05$ ), на МРТ имели утолщение синовиальной оболочки в коленных суставах от 3,0мм до 22,0 мм, а уровень ТИМП-1 в сыворотке крови у этих пациентов в большинстве случаев был ниже 500,0 пг/мл.

Патогенетическими особенностями артрита, ассоциированного с энтезитом, считают развитие воспалительных изменений со стороны энтезисов – мест прикрепления сухожилий к костям, а также избыточное

формирование грануляционной ткани с последующей их оссификацией [92, 100].

У пациентов подгруппы артрита, ассоциированного с энтезитом, уровень ТИМП-1 в сыворотке крови превышал 500,0 пг/мл, что в 3,3 раза выше контроля (RR=8,75; 95%CI – 2,23-34,3; p<0,05). Данный факт, вероятно, подтверждает имеющиеся сведения об участии ингибитора в процессах пролиферации путем активации роста фибробластов [32]. Среди пациентов данной подгруппы, у одного уровень ТИМП-1 был значительно ниже – 104,0 пг/мл, а ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови были высокими, что было сопряжено с отсутствием на МРТ признаков отека костного мозга и жировой инфильтрации, но наличием единичных костных эрозий и субхондрального склероза. Пациенты, имевшие уровень ТИМП-1 более 500,0 пг/мл все имели признаки жировой инфильтрации костного мозга. Таким образом, при артрите, ассоциированном с энтезитом, ТИМП-1 играет роль в хроническом процессе замещения костных структур жировыми.

Средние значения изучаемых представителей системы матриксных металлопротеиназ в динамике на фоне лечения (через 6 месяцев) статистически значимо не изменялись, но отмечена тенденция к снижению ММП-9 в 2 раза в сыворотке крови у пациентов с хорошим ответом на терапию и уменьшение МРТ признаков активности процесса, тогда как при прогрессировании суставного синдрома, либо недостаточной эффективности терапии данный фермент повышался также в 2 раза.

В подгруппе РеА среди пациентов, имеющих на МРТ признаки утолщения синовия после контрастирования и наличие уровня жидкости в суставе более 4,0 мм, сывороточный уровень ТИМП-1 отмечался ниже 500,0 пг/мл, а значения ТИМП-1 в синовиальной жидкости были меньше чем при полиартрите. Уровень ММП-9 в сыворотке крови в основном не превышал 400,0 нг/мл, за исключением двоих пациентов имевших значения

данного фермента более 500,0 нг/мл, которые сохраняли признаки артрита в течение 6 мес.

Согласно результатам проведенного исследования можно заключить, что при различных патогенетических формах воспалительных артритов отмечается высокий уровень ММП-9 в сыворотке крови, с максимальной концентрацией у пациентов с полиартикулярным течением заболевания и при артрите, ассоциированном с энтезитом. Предполагается, что ММП-2 может выступать в качестве важного биологического маркера разрушения хряща при олиго- и полиартикулярном течении ЮИА. Повышение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови больных олиго- и полиартикулярным вариантом ЮИА может выступать в качестве предиктора хорошего ответа на проводимую терапию.

Таким образом, концепция настоящего исследования предполагает участие системы матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9 и их тканевого ингибитора - ТИМП-1) в патогенезе аутоиммунного воспаления при ЮИА. Их биологические эффекты связаны с такими клиническими особенностями, как риск развития ревматоидного поражения глаз, изменение степени активности болезни, а также эффективности терапии. Получены приоритетные данные, указывающие на то, что уровень ММП-9 в сыворотке крови является иммунологическим маркером ранних морфологических изменений в виде пролиферации синовиальной оболочки, а содержание ММП-2 в синовиальной жидкости является маркером поздних морфологических изменений, выявляемых в виде эрозий при рентгенографии и МРТ, и отражает локальные процессы ремоделирования. Полученные данные будут способствовать раннему выявлению деструктивных форм артрита и позволят оптимизировать терапевтический подход при ювенильных артритах.

## ВЫВОДЫ

1. В исследуемой популяции пациентов ювенильным идиопатическим артритом возраст появления первых симптомов заболевания составил  $7,2 \pm 0,5$  лет, с тенденцией к более ранней манифестации при олигоартикулярной форме. Среди пациентов данной подгруппы чаще (34%) отмечалась низкая степень активности процесса и успешное достижение ремиссии (58,6%) по Disease Activity Score 28 на фоне базисной противоревматической терапии в течение 6 месяцев.
2. При олигоартикулярном варианте ювенильного идиопатического артрита состояние внутрисуставных структур по данным магнитно-резонансной томографии характеризовалось наличием жидкости и пролиферацией синовиальной оболочки; при полиартикулярном варианте ювенильного идиопатического артрита - пролиферацией синовия в сочетании с эрозивными изменениями. Картина магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений при артрите, ассоциированном с энтезитом, представлена эрозивным процессом смежных суставных поверхностей, жировой инфильтраций костного мозга и субхондральным склерозом, являющимися признаками хронизации процесса.
3. В сыворотке крови у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и реактивным артритом отмечены высокие уровни матриксной металлопротеиназы 2, матриксной металлопротеиназы 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 по сравнению со здоровыми детьми. При этом высокая сывороточная концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 является протективным фактором в отношении степени активности ювенильного идиопатического артрита. Снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 в сыворотке крови менее 500 пг/мл ассоциировано с развитием внесуставного проявления ювенильного идиопатического артрита - увеита. Содержание матриксной металлопротеиназы 2, матриксной металлопротеиназы 9 и тканевого

ингибитора металлопротеиназ 1 в синовиальной жидкости не зависит от типа артрита и значительно превышает сывороточный уровень.

4. Снижение матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови больных ювенильным идиопатическим артритом более чем в два раза на фоне проводимой базисной терапии может использоваться как дополнительный критерий ее эффективности.
5. При олиго- и полиартрите, позитивных по антителам к модифицированному цитруллинированному виментину, содержание матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови достоверно коррелирует с более выраженной рентгенологической стадией патологического процесса.
6. Высокие показатели матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови являются маркером ранних морфологических изменений в виде пролиферации синовиальной оболочки в пораженных суставах, выявленных при магнитно-резонансной томографии. Повышение уровня матриксной металлопротеиназы 2 в синовиальной жидкости является маркером поздних морфологических изменений, визуализируемых в виде эрозий при рентгенографии и магнитно-резонансной томографии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В качестве дополнительного критерия оценки эффективности базисной терапии ювенильного идиопатического артрита у детей рекомендуется использовать измерение уровня матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови.
2. С целью своевременного выявления морфологических изменений суставных структур при ювенильном идиопатическом артрите у детей рекомендуется использовать магнитно-резонансную томографию на ранних этапах развития заболевания.
3. Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 в сыворотке крови менее 500 пг/мл определяет высокий риск развития увеита, что требует тщательного наблюдения этих детей офтальмологом и назначения соответствующего объема противовоспалительной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита / Е.И. Алексеева Т.М. Бзарова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т9.- №6.- С.78-104.
2. Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе / Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова // Лечащий врач.- 2011.- №8.- С. 84-89
3. Алексеева Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук.для врачей, преподавателей, науч. сотр. / Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкий, под общ.ред. А.А. Баранова. - М.: ВЕДИ, 2007. - 368 с.
4. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматические болезни: Руководство по внутренним болезням / Под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. - М.: Медицина, 1997. - 520 с.
5. Балабанова Р.М. Ревматические заболевания у детей и подростков Российской Федерации (2009–2010) / Р.М. Балабанова, Н.Н. Кузьмина, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2013.- Т.51.- №4.- С.446-450.
6. Баранов А.А. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева С.И. Валиева // Вопросы современной педиатрии – 2011. – Т10.- №1.- С.5-16.
7. Баранов А.А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. – М.: Литтера, 2007. –Кн. 1. - 1168 с.
8. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой; Науч. Центр здоровья детей РАМН, Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. – М.: ПедиатрЪ, 2013. -120 с.

9. Беневоленская Л.И. Ревматоидный артрит. В кн.: Генетика ревматических болезней / Под ред. Беневоленской Л.И. - М.: Медицина, 1986. -310 с.
- 10.Бочкова А.Г. Рекомендации по ведению больных анкилозирующих спондилитов. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASASAssessmentAncilosingSpondylitisWorkGroup) // Современная ревматология. – 2009. – № 4. – С. 5-10.
- 11.Вахлярская С.С. Применение адалимумаба в терапии ювенильного ревматоидного артрита / С.С. Вахлярская, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов // Детская больница. – 2012.–№4.– С. 17 - 24.
- 12.Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Дагбаева Д.В. Реактивные артриты у детей – диагностика, лечение // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 57-60.
- 13.Картамышева Н.Н. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (Обзор литературы) / Н.Н. Картамышева, О.В. Чумакова // Нефрология и диализ. - 2004. - №1. - С.43-46.
- 14.Кишковский А.Н. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях / А.Н. Кишковский, Л.А. Тютин, Г.Н. Есиповская Г.Н. // Л.: Медицина, 1987. – 520с.
- 15.Клинические рекомендации. Педиатрия / под.ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 272 с.
- 16.Клишо Е.В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе / Е. В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов // Сиб. онколог.журн. - 2003. - №2. - С. 555-560.
- 17.Конопелько О.Ю. Опыт использования этанерцепта в лечении ювенильного идиопатического артрита / О.Ю. Конопелько, Е.С. Жолобова, О.С. Розвадовская // Лечащий врач, 2012.-N 4.-С.101-104.

18. Короленко Т.А. Хитотриозидаза - новый фермент макрофагов: биологическая роль и значение в диагностике лизосомных болезней накопления / Т.А. Короленко, О.В. Фаламеева, С. Я. Жанаева и соавт. // Бюллетень СО РАМН. - 2001. - №1. - С.28-34.
19. Кузьмина Н.Н. Современное состояние детской кардиоревматологической службы в России / Н.Н. Кузьмина // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII Конгрессе педиатров России. Современные проблемы профилактической педиатрии. –Москва.– 2003.- С.11-15.
20. Кузьмина Н.Н. Современный взгляд на терминологические и классификационные аспекты ювенильных артритов / Н.Н. Кузьмина, С.О. Салугина, И.П. Никишина // Вопросы современной педиатрии. Ревматология. Дайджест: 2006-2009. – С.62-68.
21. Кузьмина Н.Н. Ювенильный артрит – XXI век – как мы сегодня понимаем терминологические и классификационные аспекты? / Н.Н.Кузьмина, С. О. Салугина, И. П. Никишина // Научно-практическая ревматология. – 2006.- №4.- С. 86 –96.
22. Левшакова А.В. Лучевая диагностика сакроилиита / Радиологи-практика. – 2011. – №3.- С. 33-41.
23. Мазуров В. И. Болезни суставов: руководство для врачей / В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, И. В. Гайворонский и др.; под ред. В. И. Мазурова // СПб. : СпецЛит. - 2008. - 408 с.
24. Малиевский В.А. Распространенность и структура ювенильных идиопатических артритов среди детей в республике Башкортостан / В.А. Малиевский // Научно-практическая ревматология. – 2006.- №1.- С.56 – 60.
25. Малиевский В.А. Эволюция взглядов на диагностические критерии ювенильных артритов /А.В. Малиевский // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008.- Т3.- №1.- С.61-66.

- 26.Морфологический субстрат ревматических заболеваний. Что нового в биопсийной диагностике? В кн.: Избранные лекции по курсу ревматологии / под ред. Насоновой В.А., Бунчука Н.В. – М.: Медицина. – 2001. – С.181-186.
- 27.Насонов Л.Е. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации / Л. Е. Насонов // Рус.мед. журнал. - 2002. -№6.-С.294-301.
- 28.Никишина И.П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита // Российский медицинский журнал.- 2009.- Т17.- №3.- С.177-181.
- 29.Педиатрия: национальное руководство в 2-х т. Т.2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1024 с.
- 30.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва //М.: Медиасфера. - 2002. – 312с.
- 31.Ревматология: Национальное руководство / Под редакцией акад. РАМН Е.Л. Насонова, акад. РАМН В.А. Насоновой. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 332–347.
- 32.Рогова Л.Н. Матриксные металлопротеиназы и их роль в физиологических и патологических процессах / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник и др. // Вестник новых медицинских технологий. - 2011 – Т.ХVIII.- №2 – С. 86-89.
- 33.Садофьева В.И. Нормальная рентгенанатомия костно-суставной системы детей / Л.: Медицина, 1990. – 94с.
- 34.Салугина С.О. Нозологическая диагностика ювенильного артрита на разных этапах наблюдения / С.О. Салугина // Современная ревматология.- 2010.- №3.- С.22-28.

35. Семенова О.В. Качество жизни детей и подростков, длительно страдающих ювенильным идиопатическим артритом / О.В. Семенова, С.О. Салугина // Современная ревматология. 2008. - №1. - С.59-63 .
36. Турна А.А. Матриксные металлопротеиназы в развитии деструктивных процессов при ревматоидном артрите / А. А. Турна // Научно-практическая ревматология. - 2010. - №3. - С.59-64.
37. Шахбазян И.Е. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. Баранова А.А., Баженовой Л.Н. - М., Медицина, 2002. - 354 с. - С.271-309
38. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen et al. // Arthritis Care & Research. - Vol. 64. - No. 4. - April 2012. – P. 465–474.
39. Asplin I.R. Differential regulation of the fibroblast growth factor (FGF) family by  $\alpha_2$ -macroglobulin: evidence for selective modulation of FGF-2-induced angiogenesis / I.R. Asplin, S.M.Wu, S. Mathew et al. / Blood. - 2001. - Vol.97. - №11. - P.3450-3457.
40. Avcin T. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile rheumatoid arthritis / T. Avcin, R. Cimaz, F. Falcini // Ann. Rheum. Dis. -2002. - Vol.61. -P.608-611.
41. Baeten D. Human cartilage gp-39+, CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis / D. Baeten, A.M. Boots, P.G. Steenbakkers et al. // Arthritis Rheum. - 2000. - Vol.43. - №6. - P.1233-1243.
42. Baker A.B. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities / A.B. Baker, D.R. Edwards, G. Murphy // J. Cell Science. - 2002. - Vol.115. -P.3719-3727.
43. Barrett A.J. Cathepsin B, cathepsin H, and cathepsin L / A. J. Barrett, H. Kirschke // Meth. Enzymol. - 1981. - Vol. 80-Pt. C. - P.535-561.

44. Batthish M. Intra-rater reliability of the bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) and the bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) in children with spondyloarthritis / M. Batthish A. Rachlis, B. Wong et al // *Pediatric Rheumatology*. – 2012. - Vol. 10. - Suppl 1. – A45.
45. Berkun Y. Environmental factors and geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis / Y. Berkun, Sh. Padeh // *Autoimmunity Reviews*. – 2010.- Vol.9 - №5. – P. 319- 324.
46. Bizzaro N. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis / N. Bizzaro, G. Mazzanti, E. Tonutti et al // *Clinical Chemistry*. -2001.- Vol.47. - №6. - P. 1089-1093.
47. Blass S. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis / S. Blass, J.M.Engel, G.R.Burmester // *Arthritis Rheum*. - 1999. - Vol.42. – P.2499-2506.
48. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis / B. Bresnihan // *J. Rheumatol*. - 1999. - Vol.26. - №3. - P.717-719.
49. Bruno M.A. Arthritis in Color: Advanced Imaging of Arthritis / M.A. Bruno, T.J. Mosher, G.E. Goild // Saunders Elsevier. - 2009. – P. 240
50. Burmester G.R. Stimulatory response towards the 65 kDa heat shock protein and other mycobacterial antigens in patients with rheumatoid arthritis / G.R. Burmester, U. Altstidl, J.R. Kalden et al. // *J. Rheumatol*. - 1991. - Vol. 18. - P. 171-176.
51. Cassidy J.T. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6<sup>th</sup> end / J.T. Cassidy, R.M. Laxer, R.E. Petty et al. // Philadelphia: Saunders Elsevier. - 2005. - Reactive arthritis. Chapter 39. – P. 591-599.
52. Cassidy J.T. Textbook of pediatric rheumatology. 6<sup>th</sup> end. / J.T. Cassidy, R.E. Petty, R.M. Laxer et al. // Philadelphia: Saunders Elsevier. - 2010. - 794 p.
53. Chantry D. Profile of human macrophage transcripts: insights into

- macrophage biology and identification of novel chemokines / D. Chantry A.J. De Maggio, H. Brammer et al. // *J. Leukocyte Biol.* 1998. - Vol.64. - P.49-54.
54. Choy E.H.S., Panayi G.S., Emery P., Madden S., Breedveld F.C., Kraan M.C., Kalden J.R., Rascu A., Brown J.C.C., Rapson N., Johnston J.M. Repeat-cycle study of high-dose intravenous 4162W94 anti-CD4 humanized monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. A randomized placebo-controlled trial / E.H.S. Choy, G.S. Panayi, P. Emery et al // *Rheumatology.* - 2002. - Vol.41. -P.1142-1148.
55. Cunnane G. Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis / G. Cunnane, O. FitzGerald, K.M. Hummel et al. // *Rheumatology.* - 1999. - Vol.38. - P.34-42.
56. Deighton C.M. Specificity of the *Proteus* antibody response in rheumatoid arthritis / C.M. Deighton, J. Gray, A. J. Bint et al. // *Ann. Rheum. Dis.* - 1992. - Vol.51. - P.1206-1207.
57. Ebringer A. Antibodies to *Proteus* in rheumatoid arthritis / A. Ebringer, T. Ptaszynska, M. Corbett // *Lancet.* - 1985. - Vol.2. - P.305-307.
58. Elliott M.J. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$  / M.J. Elliott. P. Woo, P. Charles et al. // *Br. J. Rheumatol.* - 1997.- Vol.36.-P.589-593.
59. Firestein G. S. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / G. S. Firestein // *J. Clin. Rheumatol.* - 2005 – Jun. 11(3). P. 39-44.P.
60. Fujikawa Y. Pro-inflammatory cytokines and osteoporosis in rheumatoid arthritis / Y. Fujikawa // Abstracts of the 13<sup>th</sup> International rheumatology symposium. - Okayama, Japan, 2004, April 15-17. -P.48.
61. Fusetti F. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the

- human cartilage glycoprotein-39 / F. Fusetti, T. Pijning, R.I. Kalk et al. // J. Biol. Chem. - 2003. - Vol.278. - №39. - P.37753-37760.
62. Fusetti F. Structure of human chitotriosidase. Implication for specific inhibitor design and function of mammalian chitinase-like lectins / F. Fusetti, H. von Moeller, D. Houston // J. Biol. Chem. - 2002. - Vol.277. - №28. - P.25537-25644.
63. Gianelli G. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis / G. Gianelli, R. Erriquez, F. Iannone et al // Clin.Exp.Rheumatol.- 2004.- v22. - №3.- P.335-338.
64. Glant T.T. Proteoglycan-specific autoreactive antibodies and T-lymphocytes in experimental arthritis and human rheumatoid joint diseases / T.T. Glant, C. Fulop, K. Mikecz // Biochem. Soc. Trans. - 1990. - Vol.18. - P.796-799.
65. Gruber B.L. Markedly elevated serum MMP-9 (gelatinase B) levels in rheumatoid arthritis: a potentially useful laboratory marker / B.L. Gruber, D. Sorbi, D.L. French et al. // Clin. Immunol. Immunopathol.- 1996.- v78. - №2.- P.161-171.
66. Guo Y. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders / Y. Guo, W. He, A.M. Boer et al. // J. Inherit. Metab. Dis. - 1995. - Vol.18. - P.717-722.
67. Hakala B.E. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family / B.E. Hakala, C. White, A.D. Recklies // J. Biol. Chem. - 1993. - Vol.268. - P.25803-25810.
68. Hashimoto S. Serial analysis of gene expression in human macrophages. S. Hashimoto, T.Suzuki, H.Y. Dong et al. // Blood. - 1999. - Vol.94. -P.837-844.

69. Kligman R.M., Stanton B.F., Geme J.W.St., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson Textbook of Pediatrics. 9th edn. Juvenile idiopathic arthritis. – 2011. Chapter 149.- p829-839
70. Hemke R. Increasing feasibility and patient comfort of MRI in children with juvenile idiopathic arthritis / R. Hemke, M. Veenendaal, T.W. Kuijpers M.A. et al. // *Pediatr. Radiol.* – 2012. – 42.- P.440–448.
71. Hill J.A. Cutting edge: The conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB 1\*0401 MHC class II molecule / J. A. Hill, S. Southwood, A. Sette // *J. Immunol.* - 2003. - Vol.171. - P.538-541.
72. Hollak C.E.M. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: a novel hallmark of Gaucher disease / C.E.M. Hollak, S. van Weely, M.H.J., van Oers et al. // *J. Clin. Invest.* - 1994. - Vol.93. - P. 1288-1292.
73. Holliday L.S. Initiation of osteoclast bone resorption by interstitial collagenase / L.S. Holliday, H.C. Welgus, C.J. Fliszar et al. // *J. Biol. Chem.* - 1997. - Vol.272. -P.22053-22058.
74. Hung J-L. New advances in juvenile idiopathic arthritis / Hung J-L. // *Chang Gung Med. J.*–2012.- V35.- №1.- P.1-14.
75. Johansen J.S. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid / J.S. Johansen, H.S. Jensen, P.A. Price et al. // *Br. J. Rheumatol.* - 1993- Vol.32. -P.949-955.
76. Kajita M. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase cleaves CD44 and promotes cell migration / M. Kajita, Y. Itoh, T. Chiba et al. // *J. Cell Biol.* - 2001. - Vol. 153. - P.893-904.
77. Keyszer G. Differential expression of cathepsins B and L compared with matrix metalloproteinases and their respective inhibitors in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a parallel investigation by semiquantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction and immunohistochemistry / G. Keyszer, A. Redlich, T. Haupl et al. // *Arthritis*

- Rheum. - 1998. - Vol.41. - P.1378-1387.
78. Keyszer G. Matrix metalloproteinases, but not cathepsin B, H and L or their inhibitors in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis are potentially useful markers of disease activity / G. Keyszer, I. Lambrini, M. Keyszer // *Z. Rheumatol.* - 1998. - Vol.57. - P.392-398.
79. Korolenko T.A. Chitinase as a new marker of macrophage stimulation in a tumor model treated with cyclophosphamide and Ukraine / T.A. Korolenko, S.J. Djanaeva, O.V. Falameeva et al. // *Drugs Exptl. Clin. Res.* - 2000. - Vol. XXVII. - P.279-283.
80. Lahdenne P. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study / P. Lahdenne, P. Vahasalo, V. Honkanen // *Ann. Rheum. Dis.* - 2003. - Vol.62. - P.245-247.
81. Laurell, L. Comparison of ultrasonography with Doppler and MRI for assessment of disease activity in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study / L. Laurell, M. Court-Payen, S. Nielsen et al. // *Pediatric Rheumatology.* - 2012. - Vol. Aug. -16. - P. 10-23..
82. Lijnen H.R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling / H.R. Lijnen // *Thromb. Haemost.* - 2001. - Vol.86. - P.324-333.
83. Lovell D.J. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis / D.J. Lovell, E.H. Giannini, A. Reiff et al. // *New Engl. J. Med.* - 2000. - Vol.342. - P.763-769.
84. Malattia C. Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis / C. Malattia, M.B. Damasio, F. Magnaguagno // *Arthritis Rheum.* - 2008. - Vol. 59. - No. 12. - P.1764-1772.
85. McErlane F. Biologic treatment response among adults with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Rheumatology

- Biologics Register / F. McErlane, H.E. Foster, R. Davies et al. // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52. – P. 1905-1913.
86. Mohammed F.F. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis / F.F. Mohammed, D.S. Smookler, R. Khokha // *Ann. Rheum. Dis.* - 2003. - Vol.62. - Suppl.(II). - P.243-247.
87. Mosher D.F. Synthesis and secretion of a 2-macroglobulin by cultured human fibroblasts / D.F. Mosher, D.A. Wing // *J. Exp. Med.* - 1976. - Vol.143. - P.462-467.
88. Murphy E. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and periarticular bone loss in early rheumatoid arthritis / E. Murphy, P. Roux-Lombard, T. Rooney et al. // *Clin. Rheumatol.* -2009. – 28. – P.285–291.
89. Olivieri I. Imaging of psoriatic arthritis / I. Olivieri, E. Scarano, A. Padula, et al // *Arthritis. Rheum.* - 2007. - Vol.12. - P. 73—76.
90. Petty R.E. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners et al. // *Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol. Feb. - 31(2). –P. 390- 392.
91. Prakken B. Juvenile idiopathic arthritis / B. Prakken, S. Albani, A. Martini // *Lancet*. – 2011. –Vol. 377. –P.2138-2149.
92. Ramanathan A. Update on juvenile spondyloarthritis / A. Ramanathan, H. Srinivasalu, R.A.Colbert // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*- 2013.- V39.- №4- P.767-788.
93. Recklies A.D. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways / A.D. Recklies, C. White, H. Ling // *Biochem. J.* - 2002. - Vol.365.-P.119-126.
94. Res P.C. C. Inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis contain T cells that display in vitro proliferation to antigens present in autologous

- synovial fluid. Functional analysis on the basis of synovial-fluid-reactive T-cell clones and lines / P.C. Res, L. Struijk, T. Leow // *Hum. Immunol.* - 1994. - Vol.40. -P.291-298.
95. Restrepo R. Epidemiology, pathogenesis and imaging of arthritis in children / R. Restrepo, E.Y. Lee // *Orthop. Clin. N. Am.* – Vol.43.-№2. – 2012. – P. 213–225
96. Rooney M., Varsani H., Martin K., Lombard P.R., Dayer J.M., Woo P. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis / M. Rooney, H. Varsani, K. Martin et al. // *Rheumatology.* -2000. - Vol.39. - P.432-438.
97. Senior B.W. The detection of raised levels of IgM to *Proteus mirabilis* in sera from patients with rheumatoid arthritis / B. W. Senior, P.D.P. McBride, K.D. Morley et al. // *J. Med. Microbiol.* - 1995. - Vol.43. - P. 176-184.
98. Snowden N. T cell responses to human type I collagen in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls / N. Snowden, I. Reynolds, K. Morgan et al. // *Arthritis Rheum.* - 1997. - Vol.40. - P.1210-1218.
99. Stern R. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? / R. Stern // *Glycobiology.* - 2003. - Vol. 13. P.105R-115R.
100. Stolwijk C. Epidemiologia of spondyloarthritis / Stolwijk C., Boonen A., van Tubrgen A., Reveille J.D. // – 2012. – Vol.38.- P.441 - 476.
101. Sternlicht M.D. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior / M.D. Sternlicht, Z. Werb // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* - 2001. - Vol. 17. - P.463-516
102. Stoll M.L. Spondyloarthritis in a pediatric population: risk factors for sacroiliitis / M.L. Stoll, R. Bhore, M. Dempsey-Robertson // *J. Rheumatol.* – 2010.- 37 (11). – P.2402 – 2408.

103. Tchetverikov I. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis / I. Tchetverikov, H. K. Runday, B. van El et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004.- №63.- P.881–883.
104. Termeer C.C. Hyaluronan - glue for the regulation of the immune response? / C.C. Termeer, J.P. Sleeman, J.C. Simon // *Trends Immunol.* - 2003. - Vol.24. - P. 112-114.
105. Termeer C.C. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells / C.C. Termeer, J. Hennies, U.Voith // *J. Immunol.* - 2000. - Vol.165. - P.1863-1870.
106. Tiwana H. Cross-reactivity between the rheumatoid arthritis-associated motif EQKBAA and structurally related sequences found in *Proteus mirabilis* / H. Tiwana, C. Wilson, A. Alvarez et al. // *Infect. Immun.* - 1999. - Vol. 67. - P.2769-2775.
107. Tsark E.C. Differential MHC class II-mediated presentation of rheumatoid arthritis autoantigens by human dendritic cells and macrophages / E.C. Tsark, W. Wang Y.C. Teng et al. // *J. Immunol.* - 2002. - Vol.169. - P.6625-6633.
108. Van den Steen P.E. Neutrophil gelatinaseBpotentiates interleukin-8 tenfold by aminoterminal processing, whereas it degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-a and leaves RANTES and MCP-2 intact / P.E. Van den Steen, P. Proost, A. Wuyts et al. // *Blood.* - 2000. - Vol.96. - P.2673-2681.
109. Van Wart H.E. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family / H.E. Van Wart, H. Birkedal-Hansen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1990. - Vol.87. - P.5578-5582.
110. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circulation Research.* - 2003. - №2. - P.827-839.

111. Viswanath, V. Levels of serum matrix metalloproteinase-3 correlate with disease activity in the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis / V. Viswanath, A. Myles, R. Dayal et al. // *J Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38(11). – P. 2482-2487.
112. Vos K. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions / K. Vos, P. Steenbakkers, A.M.M. Miltenburg et al. // *Ann. Rheum. Dis.* - 2000. - Vol.59. - P.544-548.
113. Watanabe Y. Putative amino acid sequence of HLA DRB chain contributing to rheumatoid arthritis susceptibility / Y. Watanabe, K. Tokunaga, K. Matsuki et al. // *J. Exp. Med.* - 1989. - Vol.169. -P.2263-2268.
114. Weiss P.F. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis / P.F. Weiss, A.J. Klink // *Arthritis Care & Research.* – 2011. – Vol. 63. – P.1307–1312.
115. Weinblatt M.E. Проблема ревматоидного артрита. Борьба с воспалениями, вызываемыми ревматоидным артритом / М.Е. Weinblatt, Е.М. Gravallese // *Русский мед. журнал.* -1997. - Т. 13. - С.820-828.
116. Wilkinson N. Biologic therapies for juvenile rheumatoid arthritis / N. Wilkinson G. Jackson, J. Garden-Medwin // *Arch. Dis. Child.* - 2003. - Vol.88. - P.196-191.
117. Wilkinson N. Biologic therapies for juvenile rheumatoid arthritis / N. Wilkinson, G. Jackson. J. Garden-Medwin et al. // *Arch. Dis. Child.* - 2003. - Vol.88. - P.196-191.
118. Wilson C. Shared amino acid sequences between major histocompatibility complex class II glycoproteins, type XI collagen and *Proteus mirabilis* in rheumatoid arthritis / C. Wilson, A. Ebringer, K. Ahmadi // *Ann. Rheum. Dis.* - 1995. - Vol.54. - P.216-220.

119. Yanni G. Synovial tissue macrophages and joint erosions in rheumatoid arthritis / G.Yanni, A. Whelan, C. Feighery et al. // *Ann. Rheum. Dis.* -1994.-Vol.53.-P.39-44.
120. Yoshihara Y. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis / Y. Yoshihara, H. Nakamura, K. Obata et al. // *Ann. Rheum. Dis.* - 2000. - Vol.59. - P.455-461.
121. Zou J. Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis / J. Zou, Y. Zhang, A. Thiel et al. // *Rheumatology.* - 2003. Vol.42. - P.846-855.